

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N° 274

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean PEROT

Né le 17 avril 1929, à Bois-Colombes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 3 avril 1957

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU
TRAITEMENT DES FIBRILLATIONS AURICULAIRES
PAR LES SELS DE QUINIDINE
ET SES DANGERS

Président : M. BINET, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX 29
1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : PEROT

Prénom : JEAN

Date de soutenance : 3 avril 1957

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

PEROT (JEAN) — Contribution à l'étude du traitement des fibrillations auriculaires par les sels de quinidine et ses dangers. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 92 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

PEROT (JEAN) — Contribution à l'étude du traitement des fibrillations auriculaires par les sels de quinidine et ses dangers. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 92 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

PEROT (JEAN) — Contribution à l'étude du traitement des fibrillations auriculaires par les sels de quinidine et ses dangers. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 92 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

PEROT (JEAN) — Contribution à l'étude du traitement des fibrillations auriculaires par les sels de quinidine et ses dangers. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 92 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean PEROT

Né le 17 avril 1929, à Bois-Colombes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 3 avril 1957

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU
TRAITEMENT DES FIBRILLATIONS AURICULAIRES
PAR LES SELS DE QUINIDINE
ET SES DANGERS



Président : M. BINET, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1957

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i>	Neurologie	{ LHERMITTE (F.)
	{ CABROL (C.)		{ GRASSET (J.)
	{ DEBEYRE (J.)		{ LE LORIER (G.)
	{ OLIVIER (G.)		{ LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS	Obstétrique	{ MERGER (R.)
	{ (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>		{ MORIN (P.)
	{ BUSSER (F.)		{ RAVINA (J.)
Bactériologie	{ GOUYGOU (Ch.)		{ ROBEY (M.)
	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>	Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.)
	{ CHRISTOL (D.)		{ DESVIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Orthopédie	{ JUDET (R.)
	{ DESGREZ (P.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.)
	{ POLONOVSKI (J.)		{ MADURO (R.)
Biologie médicale	{ SCHAPIRA (R.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.-C.)
	{ BOURLIÈRE (F.)		{ CHABAUD (A.)
Dermato- Syphiligraphie	DUPERRAT (F.)		{ ABOULKER (P.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)		{ BARCAT (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.)		{ BAUMANN (J.)
	{ N...		{ CAUCHOIX (J.)
	{ N...		{ DUBOST (C.)
Hydrologie	CORNET (A.)	Pathologie chirurgicale	{ FLABEAU (F.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i>		{ GERMAIN (A.)
	{ DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		{ GOSSET (J.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)		{ LAURENCE (G.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i>		{ LORTAT-JACOB (J.)
	{ GAULTIER (M.)		{ MATHEY (J.)
	{ HADENGUE (A.)		{ OLIVIER (Cl.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		{ POILLEUX (F.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)	Pathologie expérimentale	{ THOMERET (G.)
			{ VERNE (J.-M.)
			{ LOEPER (J.)
			{ MAURICE (P.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOUDIN (G.)	Pharmacologie	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISSAUD (H.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEROT (M.)		GOUGEROT (L.)
	DOMART (A.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	LAMOTTE (M.)		
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	MACREZ (Cl.)		
	MILLIEZ (P.)	Psychiatrie infantile	MICHAX (L.)
	PÉQUIGNOT (H.)		
	PERRAULT (M.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	RAMBERT (P.)		
	ROYER (P.)	Stomatologie . .	CERNÉA (P.)
	THIEFFRY (St.)		CHAPUT (Mme A.)
	TURIAF (J.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	WOLFROMM (R.)		
	N...	Urologie	KUSS (R.)
Pédiatrie	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		
	LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)		
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
	KOURILSKY (R.)		
Clinique neurologique . .	MARCHAL (G.)		
	De SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON (A.)
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), Le NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Qui m'apprit à aimer la médecine.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Professeur de la Chaire de Physiologie

à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Membre du Conseil de l'Ordre National de la Légion d'Honneur

Grand-Croix de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse*

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUTRAT

*Qui m'a inspiré et aidé à la réalisation
de ce modeste travail.*

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

INTRODUCTION

Cette thèse a pour objet une double étude :

- d'une part une revue générale du traitement des fibrillations auriculaires par les sels de Quinidine, en tentant une synthèse des positions actuelles des auteurs français ou étrangers ;
- d'autre part nous envisagerons plus spécialement les accidents du traitement tels qu'ils sont précisés par les auteurs qui ont étudié cette question et, en rapportant une observation qui nous paraît privilégiée, nous voudrions tenter une explication pathogénique de certains accidents au cours du traitement, tels que les morts subites ou les accidents dits « de régularisation ».

En effet, nous verrons que si les indications du traitement sont beaucoup plus larges qu'autrefois, sans doute grâce aux apports thérapeutiques de l'après-guerre, il n'en reste pas moins qu'un doute persiste toujours quant à l'utilité et surtout à l'innocuité d'un traitement des arythmies complètes par les sels de Quinidine.

UTILITÉ DU TRAITEMENT

Faut-il traiter les arythmies complètes par fibrillation auriculaire ?

Depuis la découverte de l'efficacité de la quinidine, il y a plus de trente ans déjà, de nombreuses controverses ont été suscitées par cette thérapeutique et, pendant longtemps, les avis ont été très partagés et âprement discutés :

En 1922, M.C. LAUBRY, dans la discussion de la première communication de M. LIAN, ne déclarait-il pas : « Que dans les arythmies complètes, soit primitives, soit secondaires à des lésions valvulaires, il n'avait jamais enregistré de résultats dignes d'être présentés et surtout de résultats durables ».

Doutes sur l'efficacité de la thérapeutique, mais aussi sur son utilité : ainsi l'on comprend mal actuellement l'opinion de LÉVINE, exprimée il est vrai en 1945, déclarant qu'il n'y a « pas de preuve que le cœur en fibrillation chronique, bien digitalisé et lent, soit moins efficace que le cœur retourné au rythme sinusal par la quinidine ».

Encore actuellement, un certain scepticisme plane sur ces notions : depuis la dernière guerre cependant, les publications favorables se sont multipliées tant en France qu'à l'étranger, surtout depuis 1950.

C'est en étudiant l'évolution spontanée de la fibrillation auriculaire que les convictions se sont établies : en effet, s'il était classique de dire autrefois que l'affection était d'une bénignité absolue, les avis ont changé depuis quelque peu, notamment sous l'impulsion de BROUSTET :

1° Dans plus de la moitié des cas, les sujets se plaignent de *troubles fonctionnels* : sans doute ces troubles ne sont-ils en général guère alarmants et se bornent-ils à des palpitations, dyspnée, mais ils sont souvent suffisants pour gêner l'activité, la réduire parfois, voire même l'arrêter : par ailleurs, les palpitations entraînent parfois de véritables psychonévroses.

2° Les études récentes ont souvent mis l'accent sur des *troubles physiopathologiques* dont on comprend qu'ils puissent expliquer un sombre avenir.

3° Mais surtout, si après quelques années, certains sujets sont toujours plus ou moins gênés mais encore en équilibre circulatoire, il apparaît à beaucoup d'auteurs, en particulier à BROUSTET et ses collaborateurs, que cette situation n'est le lot que de la moitié à peine des fibrillants idiopathiques, après quatre ou cinq ans par exemple ; l'on conçoit que ceux qui ont en plus une cardiopathie aient un avenir plus menacé et de façon plus rapprochée : l'évolution se poursuit d'abord vers la permanence de l'arythmie, puis souvent le cœur se dilate progressivement, apparaît une cardiomégalie, puis bientôt un souffle systolique de pointe, et c'est ensuite la grande *insuffisance cardiaque*, temporairement réductible, puis définitive.

Ce danger de l'évolution vers une asystolie à plus ou moins brève échéance, mais souvent en trois à cinq ans, semble guetter au moins un fibrillant sur deux.

C'est pour cette raison de fréquence que LIAN, lors de sa première publication, recommandait de traiter, en l'absence de contre-indications, la plupart des arythmies complètes « même si elles ne s'accompagnent pas de troubles fonctionnels ». Pour la même raison, il conseillait également de traiter les fibrillations purement paroxysmiques dans l'espoir de retarder ou d'empêcher leur tendance {fréquente à se transformer en arythmies complètes permanentes avec le danger de leur évolution dont nous venons de parler.

Il ne semble pas que cette seconde notion soit contestée si l'on admet la première : or, tous les auteurs confirment ce danger évolutif, en particulier BROUSTET et KARTUN.

4° De plus, cette évolution est parfois émaillée de *complications* brutales, parmi lesquelles nous signalerons :

- les *morts subites* ;
- les *embolies*.

a) Les morts subites ont été souvent attribuées aux embolies, sans vérification : on sait qu'elles constituent une menace permanente des sujets en arythmie complète.

b) Les embolies nous retiendront plus longtemps, quoique nous y reviendrons ultérieurement aux chapitres du traitement : tous les auteurs qui se sont attachés à cette question en ont souligné la gravité et la fréquence.

La gravité des embolies : il s'agit souvent d'embolies artérielles, de la grande circulation, dans plus de la moitié des cas.

Parmi les plus fréquentes sont celles qui :

- se produisent *dans les membres* : elles donnent un tableau d'ischémie avec début par une douleur violente et un risque

d'évolution vers la gangrène, nécessitant une amputation ; c'est assez dire la désastreuse influence d'une arythmie complète :

- souvent aussi l'embolus par les voies carotidiennes gagne le *cerveau*, entraînant une hémiplegie d'apparition brutale ou une ischémie cérébrale plus discrète ;
- l'embolie peut être *rénales*, se traduisant par douleur lombaire violente, hématurie, oligurie ;
- on peut citer aussi les infarctus de la *rate*, voire mésentériques.

Dans les autres cas, il s'agit d'*embolies pulmonaires*.

a) En effet, rappelons que LEWIS a rapporté 8 cas de thrombus sur 23 fibrillants : une autre statistique de LÉVINE montre 90 % de thrombi anatomiques chez 31 malades fibrillants et 54 % seulement chez 84 autres sujets non arythmiques.

b) MAC GOON retrouve dans une statistique de 89 cas : 56 % de thromboses intra-cardiaques chez des fibrillants et 5 % de thromboses intra-cardiaques pour les rythmes normaux ; et dans une statistique opératoire de 58 commissurotomies : 45 % de thromboses intra-cardiaques chez des fibrillants et seulement 5.5 % en l'absence de fibrillation.

c) ASKEY déclare également que « l'arythmie est apparemment le principal facteur causant le thrombus », celui-ci serait trois fois plus fréquent (45,7 %) que lorsque le rythme est normal (15,7 %).

d) Pour beaucoup d'auteurs, les embolies ne seraient le sort que des sujets en arythmie *complète permanente*. Ainsi WHITE déclare : « L'embolie peut survenir au cours de la fibrillation auriculaire persistante, isolée » ; mais surtout ASKEY a signalé 30 % d'embolies au cours de fibrillation persistante et 11 % d'embolies au cours de fibrillation transitoire chez des malades ayant un infarctus du myocarde.

Deuxième point sur ce sujet, quel est le pourcentage de ces embolies ?

Nous nous en rapporterons à plusieurs statistiques, celle récente de LENÈGRE qui rapporte (juillet 1956) que sur 313 malades, 65 avaient eu des antécédents d'embolies artérielles, soit 16 %, comprenant 35 migrations de la grande circulation et 30 embolies pulmonaires. En 1950, cet auteur signalait que 81,5 % des hémiplegies mitrales surviennent chez des malades en arythmie complète.

En 1951, DALEY et collaborateurs déclaraient que 90 % des embolies des mitraux survenaient chez des sujets en arythmie complète.

En 1952, YOUNT, ROSENBLUM et MC MILLAN ont publié que sur 155 cas, 33, soit près de 20 %, avaient eu des embolies avant tout traitement.

En 1950, ASKEY a étudié 20 malades dont 13 avaient eu des embolies, qui avaient été répétées chez 7 d'entre eux ; dans 7 autres cas, aucune embolie n'avait été reconnue ; il y a donc pour cet auteur une forte proportion d'embolies. Dans une autre publication de cet auteur, il y avait 4 % d'embolies dans les cas traités et 16 % d'embolies dans les cas non traités. Pour VIKO et WHITE, les chiffres étaient respectivement de 3 % et 16 %.

Pronostic vital également, et ASKEY encore pense que 20 % des patients meurent d'affection cardiaque rhumatismale par thromboembolie. Quant à LÉVINE, il reconnaît que 11,5 % des cœurs rhumatismaux en fibrillation meurent d'embolies ou de thrombose.

Une remarque de ASKEY nous paraît assez bien souligner le risque de la fibrillation quant aux embolies : « Ce même risque (embolie) est une *constante* de la fibrillation ».

Enfin un chiffre de CLERC et STIFFEL souligne la nécessité du traitement : l'arythmie complète est pour ces auteurs responsable d'une mortalité globale de 28 %, soit par insuffisance cardiaque, soit par embolies ou par mort subite.

5° Enfin un argument supplémentaire peut plaider pour l'utilité du traitement, c'est la relative *facilité de la défibrillation* ; nous allons l'envisager plus loin.

En conclusion à ce chapitre, pour toutes ces raisons et en particulier pour les trois dernières : insuffisance cardiaque une fois sur deux, mort subite toujours possible, embolies dans 16 à 20 % des cas, et nous appuyant sur des auteurs qui font autorité — LENÈGRE, BROUSTET, ASKEY, MC MILLAN et bien d'autres, il nous apparaît qu'il faut toujours essayer de traiter les arythmies complètes et aussi essayer d'empêcher les formes encore paroxystiques de devenir permanentes.

TRAITEMENT DE L'ARYTHMIE COMPLÈTE

Le traitement électif est représenté par les sels de *Quinidine*.

HISTORIQUE

C'est en quelque sorte indirectement que ce produit a été utilisé pour la maladie qui nous intéresse : en effet, ce fut d'abord la quinine qui eut droit de cité en pathologie cardiovasculaire, dans le traitement des tachycardies paroxystiques et des troubles du rythme des basedowiens (en 1749 par SENAC) ; quant à la quinidine, autre alcaloïde du *Quinquina*, son isomère, elle aurait été isolée en 1853 par PASTEUR ; c'est WENCKEBACH en 1914, aidé il est vrai par un de ses malades, qui attira l'attention sur le traitement de l'arythmie complète par la quinine ; en 1918, FREY montra le premier la supériorité du sulfate de quinidine sur la quinine dans cette affection ; ensuite CLERC et PEZZI, puis LIAN en 1921, adaptèrent le traitement. Mais malgré les travaux de nombreux auteurs comme WHITE, VIKO en 1922, LEWIS en 1921, et bien d'autres, la médication quinidinique ne partit pas ; depuis la dernière guerre cependant, la question a été de nouveau très à l'honneur sous l'influence de WEGRIA et BOYLE en 1948, SOKOLOW (1950), YOUNT, Mc MILLAN, KARTUN et AZERAD et GRUPPER (1952), BROUSTET et ses collaborateurs (1953), RAYNAUD (1954), STORSTEIN et TVETEN (1955) pour les principaux, sans oublier les récentes communications de LENÈGRE.

Sous cette nombreuse influence, et de qualité, la *quinidine* est en train de gagner la place qu'elle semble mériter en pathologie cardiovasculaire, c'est-à-dire non seulement dans le traitement des fibrillations auriculaires, but de notre étude, mais également dans celui des arythmies extrasystoliques et des tachycardies paroxystiques, voire du flutter auriculaire.

Nous rappellerons brièvement les actions expérimentales de ce produit.

ACTIONS EXPÉRIMENTALES

Nous nous en rapporterons surtout aux travaux de LIAN et à ceux de GOLD.

ACTION CARDIAQUE

L'expérimentation chez l'animal a permis de montrer l'action de la quinidine, d'ailleurs voisine de celle de la quinine sur :

1° L'excitabilité du myocarde : il y a action BATHMOTROPE *négative*. Ce serait l'action la plus importante. On a pu montrer ainsi que la quinidine augmentait de 100 % la période réfractaire de l'oreillette par deux méthodes :

- en étudiant l'effet de la drogue sur le taux maximum du rythme de l'oreillette isolée du lapin ;
- ou en étudiant l'intervalle entre un battement du cœur et l'aptitude de celui-ci à répondre à un autre stimulus. La quinidine prolonge donc la période réfractaire du muscle cardiaque.

2° Par ailleurs, elle exerce une action ANTI-FIBRILLANTE sur le cœur : cette action serait la conséquence de la précédente. Cet effet se manifeste par une résistance anormale du myocarde des animaux quinidinisés à l'excitation faradique et à certaines substances toxiques. En effet, si après une excitation faradique de l'oreillette du chien la mettant en fibrillation on injecte I.V. une certaine dose de quinidine, le cœur se ralentit et on obtient le retour au rythme sinusal ; si l'injection est faite en même temps que l'excitation, la fibrillation n'apparaît pas.

De même, la quinidine empêche ou supprime la fibrillation auriculaire déterminée par la nicotine (CLERC et PEZZI), par la pelltérine (TIFFENEAU et BOYER), par le chlorure de baryum (CLERC et PEZZI), ou par l'association chloroforme-adrénaline (BARDIER et STILLMUNKES).

3° L'action sur la conductibilité est négative : il y a action DROMOTROPE *négative*. Surtout mise en évidence par CLERC et PEZZI, elle se traduit sur l'E.C.G. par un temps QRS prolongé (pour la conduction interventriculaire) et un intervalle P-R prolongé (pour la conduction auriculo-ventriculaire), voire un élargissement de P.

4°. L'action sur la fréquence est aussi négative : il y a action CHRONOTROPE *négative* ; sur l'animal, elle peut ralentir le rythme sinusal après atropine (donc par action directe). Elle agit soit en application locale soit par voie I.V. (CLERC et PEZZI) ; à forte dose, elle peut même supprimer complètement l'activité rythmique de tout le cœur.

5°. Mais il y a également action INOTROPE *négative* : sous son influence la hauteur des contractions diminue ; action redoutée mais qui ne surviendrait qu'à des doses relativement fortes ; elle ne provoquerait de la tachycardie ventriculaire qu'à des doses très fortes. Cette action paraît la plus néfaste.

AUTRES ACTIONS

La quinidine diminue ou supprime l'excitabilité du *vague*, depuis ses terminaisons jusqu'à son centre bulbaire et à son tronc, selon les doses.

ACTION VASCULAIRE

De grandes divergences ont été présentées : pour CLERC et PEZZI, il y aurait une vasoconstriction périphérique purement locale et une hypotension générale, due à l'action dépressive sur le myocarde, sans action vaso-dilatatrice ; pour NELSON, par contre, l'hypotension serait due à une dilatation des vaisseaux périphériques.

Retenons que pour tous, y compris GOLD, il y a *hypotension* (dangereuse après fortes doses).

ACTIONS TOXIQUES

Nous y reviendrons ultérieurement. Signalons cependant qu'elles seraient dues non pas à une accumulation mais à des doses uniques trop fortes ou trop rapprochées. En effet, la drogue disparaîtrait dans les vingt-quatre heures environ : les trois quarts sont détruits dans l'organisme et le reste est excrété avec l'urine ; ceci explique d'ailleurs que les actions de la quinidine soient aiguës et réversibles : elles dépendraient seulement de la concentration sanguine, maxima après trois heures ; il n'y aurait pas de modifications chroniques dues au médicament ; d'ailleurs, si la tolérance est en général très bonne, elle varie d'un malade à l'autre, et parfois c'est un organe seulement

qui supporte mal la médication, tel le cœur, le cerveau ou le tractus gastro-intestinal (GOLD).

On sait aussi que la quinidine agit sur le système nerveux central pour produire des *convulsions* : symptôme fréquent chez l'animal d'expérience, on ne l'observe guère chez l'homme que lors de la pause systolique au cours de la *restauration du rythme sinusal* normal.

Or il ne semble pas exister d'antidote spécifique de la quinidine ; seule la caféine aurait contre celle-ci une action efficace. Et heureusement, si l'on en croit GOLD, la quinidine n'aurait pas d'actions aiguës irréversibles et s'éliminerait rapidement.

EFFETS ÉLECTRIQUES DE LA QUINIDINE

La modification la plus précoce serait l'allongement de l'intervalle QT, mais il faut savoir tenir compte de l'influence préalable de la digitaline, qui tend au contraire à le raccourcir.

L'élargissement de QRS est d'importance pratique fondamentale : il surviendrait avec des doses relativement fortes ; et GOLD pense qu'une durée normale de 0,08 seconde peut être prolongée jusqu'à environ 0,12 seconde et, lorsqu'il y a bloc de branche, de 0,12 à 0,16 ; au delà de ces chiffres, il y aurait danger à poursuivre la quinidine ; nous retrouverons plus tard l'importance de ces notions et de l'apparition d'un bloc de branche ou de la transformation d'un bloc incomplet en bloc complet ; de même après les doses massives, l'espace QRS peut être étalé dans le temps, perdre son contour ventriculaire normal ; il y aurait là un signe précurseur de la fibrillation ventriculaire.

Par ailleurs, l'espace PR peut être allongé, les ondes P élargies ; les ondes T peuvent se modifier, s'étaler ou devenir plus positives.

Enfin la quinidine peut être cause de contractions ventriculaires prématurées, parfois en salve, voire d'un rythme nodal.

PRÉSENTATION DE LA QUINIDINE

Nous avons conclu précédemment que la majorité des arythmies complètes devaient être traitées. Nous allons étudier maintenant le principal agent thérapeutique : la QUINIDINE.

La grande majorité des auteurs conseille d'utiliser la voie d'administration buccale. Par cette voie, on utilise :

- 1° soit le sulfate de quinidine, spécialisé en France sous le nom de « Quinocardine », sous forme de comprimés dosés à 0.20 g ;
- 2° soit le chlorhydrate de dihydroquinidine, spécialisé en France sous le nom de « Hydroquinidine Houdé », sous forme de comprimés dosés à 0.15 g.

Les premiers ont été plus largement utilisés, mais la tendance générale actuelle est plutôt portée sur les seconds. Pour SCOTT et WOODWARD, par contre, si la dihydroquinidine est plus active, elle serait plus toxique.

Il existe également des cachets : quant aux *suppositoires*, ils seraient mal tolérés et déclencheraient des coliques.

— La *voie intramusculaire* (gluconate de quinidine à 8 % de quinidine, quinidine propylène-glycol contenant 20 % de quinidine par cm³ ou urée antipyrine à 15 % de quinidine) est rarement utile. On la réserve aux cas d'urgence ou si la voie orale est impossible.

— La *voie intraveineuse* est peu employée ici, mais davantage pour les tachycardies paroxystiques, voire les tachycardies ventriculaires ou peut-être les cas d'urgence ; elle paraît dangereuse. On utilise du gluconate de quinidine dilué à 50 % dans du sérum salé ou glucosé : les injections doivent être lentes, de 1 cm³ au maximum par minute, sous contrôle de l'électrocardiogramme pendant l'injection.

INDICATIONS

Quelles sont les formes de fibrillation auriculaire qui doivent être traitées ? Nous en reparlerons lors des résultats du traitement avec plus de détails.

Ces indications sont discutées : nous verrons d'abord celles qui sont admises par tous, puis les indications particulières. Pour certains, elles sont très larges.

Il semble à tous que doivent bénéficier du traitement les formes suivantes :

A) LES FORMES RECENTES

Encore qu'il soit souvent délicat de fixer de façon précise la date d'apparition de l'arythmie complète et que l'on se base bien souvent

sur les sensations de palpitations du malade, il apparaît que ce sont les formes d'apparition récente qui sont les plus curables.

Chez les sujets âgés, l'attitude commune est de ne pas traiter les arythmies complètes ; le problème est en effet de savoir si la réduction sera profitable ; même si elle est possible, elle ne persistera pas.

B) LES FORMES AVEC INSUFFISANCE CARDIAQUE

Deux cas sont à considérer selon que celle-ci est :

MODÉRÉE :

Tous les auteurs la considèrent comme une indication intéressante ; en effet, lorsque celle-ci est apparue rapidement après l'installation de l'arythmie, il y a de fortes chances qu'elle soit sinon causée du moins aggravée par elle, et le traitement de cette arythmie assez facilement réductible amène une disparition complète de l'hyposystolie.

Pour LIAN, déjà si l'encombrement vasculaire est modéré, la régularisation éloignera l'échéance de la grande insuffisance cardiaque.

AVANCÉE :

D'une manière générale, elle constitue une contre-indication ; cependant de nombreux cas ont été traités, en particulier quand la digitaline s'est avérée inopérante ; de plus, comme le dit ASKEY : « Plus le patient est désespérant malade, plus l'emploi de la quinine est justifié ». KARTUN partage cette opinion.

Et si les résultats sont moins favorables, ils n'en sont pas pour autant négligeables, comme le montreront quelques références ultérieures, lors des résultats du traitement : régularisation prolongée dans 7 cas sur 23 d'insuffisance prononcée pour RAYNAUD ; BROUSTET cite 1 cas de guérison d'une asystolie grave (répondant aux deux critères de KARTUN et AZERAD) après réduction de la fibrillation et, par ailleurs, 5 succès pour des asystolies qui avaient régressé avant la quinidine.

— *Conclusion* : il semble donc que toutes les formes d'insuffisance modérée doivent être des indications, mais il ne faudra pas écarter systématiquement les formes d'insuffisance franche que la fibrillation ne peut qu'aggraver et où la maladie est au-dessus de toute ressource thérapeutique.

C) LES FORMES AVEC EMBOLIES

Elles sont discutées : cependant nous avons déjà apprécié la fréquence des embolies d'environ 16 à 20 % des cas dans les antécédents, au chapitre de « l'utilité du traitement » ; or, il semble que la fibrillation soit en cause.

Un argument thérapeutique nous montrera la moindre fréquence des embolies dans les cas traités :

ASKEY qui a beaucoup étudié cette question, confirme la notion précédente et le danger de ces thrombo-embolies pendant des années. LIAN donnait seulement un conseil de prudence sur ce chapitre. Pour KARTUN, par contre, l'existence d'embolies artérielles dans les antécédents constitue une contre-indication. D'ailleurs, comme nous le verrons plus loin, le *traitement anticoagulant systématique* associé permet de diminuer le risque embolique, et ASKEY s'est fait le défenseur de cette précaution et de cette indication. De plus, pour RAYNAUD et ses collaborateurs, les mitraux thrombo-emboliques doivent être traités, cela représente même pour eux une indication majeure et les embolies sont surtout redoutées devant un syndrome « grosse oreillette gauche, arythmie complète et fièvre ».

D) LES FORMES AVEC OU SANS LESION VALVULAIRE

Les cardiopathies valvulaires, si elles sont bien compensées, ne constituent pas un obstacle au traitement :

LIAN trouvait peu de différences dans les succès immédiats, mais seulement des résultats moins durables que dans les cas sans lésion valvulaire.

LENÈGRE trouve les pourcentages suivants : 54 % de succès pour les cardiopathies rhumatismales, 69,1 % de succès dans les fibrillations idiopathiques. WHITE : 61 % et 76 % dans les cardiopathies artérielles ; pour YOUNT : chiffres voisins, 85 et 90 % ; pour Mc MILLAN et WELFARE même, c'est le contraire : 95,7 % de restaurations dans les cardiopathies rhumatismales, 82,3 % de restaurations dans les cardiopathies dégénératives.

On peut donc affirmer que si le succès thérapeutique est plus aléatoire dans leur cas, dans l'ensemble, la présence de lésions valvulaires est néanmoins une bonne indication de la régularisation, d'autant plus que les dangers de thrombo-embolies d'une part, d'insuffisance cardiaque d'autre part, y sont davantage à craindre.

— *Conclusion* : il semble maintenant que les indications sont plus larges qu'autrefois et que, dans le doute, il vaille mieux tenter la

défibrillation puisque l'on sait que l'arythmie n'est pas un rythme physiologique ou anodin.

KARTUN d'une part, YOUNT et ROSENBLUM d'autre part, pour ne citer qu'eux, pensent qu'il convient d'élargir les indications.

Quant à BROUSTET et ses collaborateurs, ils estiment que « les 2/3 au moins des malades atteints de fibrillation auriculaire, quelle que soit la nature de cette arythmie, peuvent être des indications à une tentative de réduction de leur arythmie par la quinidine ».

CONTRE-INDICATIONS

Nous évoquerons d'abord celles qui ne sont pas contestées, puis celles qui ne réunissent pas tous les auteurs.

INDISCUTABLES

Elles sont beaucoup moins importantes et nombreuses pour les modernes ; il n'en subsiste pas moins que, pour la grande majorité, doivent être soustraits au traitement les malades chez lesquels le retour au rythme sinusal serait difficile et dangereux :

a) En cas de foyer cardiaque inflammatoire évolutif : les *endocardites aiguës* et surtout *subaiguës* à type d'*endocardite d'Osler*.

b) Chez les rhumatisants en *poussée active de cardite*.

c) En cas d'*anomalies électriques péjoratives*, en particulier les troubles de la *conduction ventriculaire*, à type de bloc intra-ventriculaire ou bloc auriculo-ventriculaire, que la quinidine ne pourrait qu'aggraver en raison de son action sur la conduction.

d) En cas d'*insuffisance cardiaque avancée*, en particulier s'il existe une congestion œdémateuse pulmonaire, des œdèmes, des épanchements ; mais une restriction importante s'impose : si sous l'influence d'une thérapeutique efficace, en particulier par la digitaline, l'insuffisance a été bien améliorée, à plus forte raison si elle a quasiment disparu, on sera en droit d'entreprendre le traitement par la quinidine.

e) Les arythmies *très anciennes* et *très bien supportées*, en particulier chez les vieux athéroscléreux à fréquence ventriculaire lente ou ralentie par un traitement digitalique.

f) La grossesse, en raison du danger d'avortement.

g) Enfin les *idiosyncrasies* à la quinidine, quoique rares, sont des contre-indications absolues (KATZ).

h) Il faut compter aussi avec les contre-indications habituelles des anticoagulants : maladie hémorragique, ulcérations digestives, insuffisance hépatique ou rénale sévère, etc.

DISCUTABLES

1) Chez les *angineux* : pour certains comme CARLOTTI, l'apparition de la fibrillation ferait souvent disparaître les crises d'angor.

2) En cas d'antécédents d'*embolies artérielles* : seulement pour LIAN, KARTUN, AZERAD, nous avons vu ce qu'il fallait penser précédemment et, pour la grande majorité, elles constituent une indication formelle.

3) Par ailleurs, KARTUN conseille de tenter la réduction dans les insuffisances cardiaques sans étiologie nette et dans celles de toutes causes résistantes au traitement habituel.

4) Les tachycardies ventriculaires seraient du ressort de la quinidine.

5) Les *bradycardies* sont discutables : en effet la quinidine a tendance à les accroître ; certes, le traitement des arythmies complètes à forme lente est plus dangereux, mais il a donné de très bons résultats à LIAN. En fait, comme le pense PRINZMETAL, ces formes sont très rares et ne posent aucun problème thérapeutique.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Avant tout, il semble utile d'admettre la nécessité d'un *isolement du malade* soit à l'hôpital, soit en clinique, et rejeter la tentation d'un traitement ambulatoire comme le tolère WEISSMAN. Dans tous les cas, *chaque jour* du traitement d'attaque, un E.C.G. sera fait, ainsi qu'une surveillance attentive du malade, de son *pouls*, de sa *tension*, de sa *tolérance générale*. Ces principes généraux étant admis, et après des indications bien posées, il convient d'instituer une cure préalable de *digitaline*.

Systématiquement pour la plupart des auteurs, dans deux buts :

a) pour parer à l'effet dépresseur de la quinidine ultérieure ;

b) pour réduire le plus complètement possible l'insuffisance cardiaque.

Dans les formes *tachyarythmiques*, la digitalisation s'impose pour ralentir le cœur, le rythme ventriculaire rapide. En cas de fibrillo-flutter, KARTUN et AZERAD conseillent la digitaline jusqu'à la transformation en arythmie complète.

Il faut l'utiliser jusqu'à ce que la fréquence soit ralentie aux alentours de 70, en donnant par exemple dans une forme moyenne X gouttes par jour pendant cinq à six jours.

Dans les formes *lentes*, beaucoup d'auteurs utilisent également la digitaline, comme BROUSTET, comme cardiotonique pour la première raison.

Si l'ouabaine a peu de défenseurs, par contre RAYNAUD préfère la cédilanide, moins cumulative et pour lui plus efficace que la digitaline.

On se trouvera bien également d'associer à la digitaline des diurétiques, surtout en cas d'insuffisance, par exemple les diurétiques mercuriels, par voie veineuse ou sous-cutanée, en l'absence de lésions rénales, ou simplement la théobromine et ses dérivés, voire le chlorure d'ammonium. D'ailleurs, pour P.N. DESCHAMPS, la quinidine entraverait la diurèse.

Quant au régime *asodique*, il ne semble nécessaire que pour les malades ayant présenté des signes de décompensation cardiaque, telle est du moins l'opinion de BROUSTET et de ses collaborateurs.

En cas d'échec *partiel de la digitaline*, c'est-à-dire quand elle s'est avérée incapable de réduire complètement l'insuffisance cardiaque, et si celle-ci est devenue seulement modérée, le traitement antifibrillatoire doit cependant être entrepris, comme le pense RAYNAUD, car, comme nous l'avons déjà évoqué, la régularisation pourra dans certains cas s'accompagner de la disparition des derniers signes de décompensation.

Le problème du *traitement digitalique associé à la quinidine* est fort controversé.

Si certains auteurs comme WEISSMAN, MAC GOON, SOKOLOW, STORSTEIN et TVETEN, et BÉDARD qui la conseille si la fréquence ventriculaire n'est pas inférieure à 60 (attitude qui nous paraît excessive pour le chiffre) et s'il n'y a pas d'allongement marqué de l'espace P - - R, la donnent à des doses minimales de l'ordre de 0,1 mg par jour (BÉDARD), par contre, l'association des deux produits est redoutée par d'autres, en particulier par GOLD qui évite autant que possible l'emploi simultané, surtout si des doses fortes de chacun sont nécessaires.

En effet, pour cet auteur, l'association est en général néfaste pour deux raisons :

- 1^o Quinidine et digitale ont des effets antagonistes sur la conduction : la première prolonge la période réfractaire et la digitale la raccourcit habituellement ; si la quinidine ralentit la conduction dans l'oreillette, la digitale tend à l'accélérer.
- 2^o Expérimentalement chez l'animal, de petites doses de quinidine produisent de la tachycardie ventriculaire après de fortes doses de digitale ; chez d'autres, une dose modérée de quinidine après une dose toxique de digitale produit de façon inattendue un arrêt complet du cœur ; ces résultats désastreux ne furent pas retrouvés avec la quinidine sans digitale.

Chez l'homme, on a remarqué parfois que la quinidine pouvait annuler en partie le ralentissement digitalique préalable, ou parfois l'inverse, par dépression synergique. Des *arrêts cardiaques* ont été notés par action combinée, ou des tachycardies ventriculaires chez des malades qui avaient reçu de la digitale antérieurement.

Pour ces deux raisons d'effets antagonistes et d'incidents graves, GOLD rejette l'association de quinidine et de digitale comme dangereuse.

SOKOLOW, MC MILLAN, GOLDMAN n'ont pas retrouvé ces incidents et n'hésitent pas à poursuivre le traitement digitalique sous quinidine.

Nous avons dit précédemment que la cure digitalique devait être systématique, même en cas de *fibrillation auriculaire idiopathique*, sans lésion valvulaire retrouvée : en effet, celle-ci évolue également vers l'insuffisance cardiaque.

PHILIPS et LÉVINE, par exemple, ont traité 84 de ces malades dont déjà 40 présentaient une insuffisance cardiaque franche ou latente, en apparence due à la seule fibrillation.

BRILL rapporte le cas très suggestif d'une femme de quarante-trois ans qui fit une fibrillation auriculaire et, dix semaines après, une dilatation avec insuffisance cardiaque ; après conversion par 0,2 g de quinidine, dose minime, dilatation et insuffisance disparaissent : dix ans plus tard, elle était en parfaite santé et toujours en rythme sinusal normal.

Et de plus, l'on sait qu'un rythme ventriculaire rapide règle en grosse partie le pronostic et que son ralentissement se montre souvent très favorable à une restauration rapide (RAYNAUD).

TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Son avènement encore proche a marqué un incontestable progrès dans la thérapeutique des fibrillations auriculaires, comme nous le verrons.

Nous pensons qu'il doit lui aussi être systématique, car son association permet d'envisager avec moins d'appréhension le pourcentage des risques du traitement ; et, par exemple, les antécédents d'embolies artérielles ne doivent plus, comme avant, être considérés comme des contre-indications absolues au traitement par la quinidine et ces craintes de PARKINSON et CAMPBELL devraient disparaître.

Tous les auteurs modernes partagent maintenant la conviction de l'utilité et de la nécessité de ce traitement anticoagulant et n'hésitent plus à traiter les formes emboligènes.

Nous envisagerons d'abord quelles formes doivent bénéficier de cet appoint important.

Des auteurs comme GOLDMAN, GRIGGS et STEPHENS en limitent l'indication aux malades ayant eu des embolies dans les antécédents ; d'autres, comme MOUQUIN, en espéraient grande utilité dans tous les cas ; pour les autres enfin, groupe de loin le plus important, avec GOLD, ASKEY, STORSTEIN et TVETEN, BROUSTET, MAURICE et LENÈGRE, RAYNAUD, pour ne citer que les plus connus, l'emploi des anticoagulants doit être systématique.

En effet pour RAYNAUD : « C'est une nécessité absolue, même s'il s'agit d'une arythmie récente où le risque d'embolie de régulation n'est pas écarté, même en cas d'hypocoagulabilité spontanée ».

LENÈGRE a montré en traitant deux séries, l'une sans anticoagulants, l'autre avec anticoagulants, l'énorme différence dans la survenue d'embolies qui était de 6,4 % dans la première et de 0,6 % dans la seconde.

ASKEY confirme la diminution des thrombo-embolies relativement au passé des malades et aux statistiques, sous l'influence d'un traitement anticoagulant bien conduit ; il se base pour l'entreprendre chez

des patients sans antécédents emboliques, sur le fait qu'un patient avec cardiopathie rhumatismale et en fibrillation auriculaire a 45 % de chances d'avoir un caillot intracardiaque et 20 % de mourir de thrombo-embolie, surtout s'il est en insuffisance congestive.

Par contre, pour SOULIÉ : « Il ne semble pas que les anticoagulants trouvent une indication expresse dans le seul fait d'une cure de régularisation » ; pour lui, d'ailleurs, l'arythmie complète n'aurait pas un rôle important dans la formation des thrombi intra-auriculaires.

Les méthodes utilisées varient quelque peu avec les auteurs. Certains n'utilisent que les antiprothrombinémiques, d'autres y adjoignent l'héparine intraveineuse au début.

C'est ainsi que BROUSTET et ses collaborateurs font emploi des dérivés éthylés du *dicoumarol* et exceptionnellement de l'*héparine*. LENÈGRE et MAURICE utilisent tantôt l'héparine seule, par exemple 300 mg en 6 injections intraveineuses pendant huit jours, mais plus souvent les hypoprothrombinémiques dérivés du dicoumarol, soit phényl-indane-dione à une dose moyenne de 100 mg à 125 mg pendant douze jours (ou P.I.A.), soit surtout l'ester-éthylique de l'acide di-3-3' acétique à la dose moyenne de 500 mg à 600 mg par jour durant quinze jours (ou E.E.D.), soit le nitro-phényl-acétyl-éthyl-4-oxy coumarine (ou G 23350) à la dose moyenne de 6 mg par jour, soit encore héparine et dérivés du dicoumarol associés. RAYNAUD et ses collaborateurs s'en rapportent à l'héparine, 4 à 6 injections intraveineuses par jour et au tromexane associés. ASKEY, ardent défenseur des traitements anticoagulants continus, utilise le dicoumarol à une dose initiale de 300 mg/jour le premier jour, 200 mg le deuxième jour, 100 mg le troisième jour en général, puis un traitement long-temps continué de 200 à 700 mg par semaine, avec une dose moyenne quotidienne d'entretien de 50 mg pour maintenir une hypocoagulabilité pendant deux mois à deux ans (onze mois en moyenne).

L'effet recherché est le suivant :

Pour tous ces auteurs, il faut s'efforcer d'obtenir une *hypocoagulabilité franche*, efficace, en se basant soit sur une chute aux alentours de 30 % du taux de prothrombine, soit surtout sur une hypocoagulabilité de sécurité marquée aux tests de tolérance à l'héparine en présence d'une unité par un temps de coagulation du sang du malade supérieur de *deux à cinq minutes* à celui du témoin. Les contrôles doivent être fréquents : tous les deux jours pour BROUSTET et collaborateurs, deux fois par semaine pour LENÈGRE et MAURICE et pour ASKEY ; puis pour cet auteur, après régularisation, une fois par semaine, puis une fois toutes les deux semaines, puis tous les mois.

Quelles doivent être les *dates limites d'utilisation* des anticoagulants ? Les avis sont partagés.

Envisageons d'abord le *moment initial* : il ressort des dernières publications concernant cette question qu'il paraît préférable d'instituer le traitement anticoagulant dès l'entrée du malade à l'hôpital, c'est-à-dire que le traitement anticoagulant doit couvrir non seulement la *période quinidinique*, mais aussi la *période préalable de digitaline*.

ASKEY demande une période de dix jours au moins d'hospitalisation pour obtenir l'hypocoagulabilité ; il est vrai que cette prudence particulière pour lui est sans doute due au fait que son traitement quinidinique est en général ambulatoire.

Plus extrême encore est la position de GOLDMAN qui propose quatorze jours de traitement anticoagulant avant d'entreprendre le traitement par la quinidine.

Pour beaucoup, en effet, ce sont les caillots les plus récents, non encore fixés, qui migrent le plus facilement. Avec ce délai prolongé, on peut espérer l'absence de formation, voire la dissolution de nouveaux caillots.

A quel moment convient-il de suspendre ce traitement anticoagulant ?

Si certains auteurs *arrêtent* ce traitement le jour même de la *régularisation* ou de l'arrêt de la quinidine en cas d'échec, telle est la position de GOLDMAN, RAYNAUD et ses collaborateurs, par exemple. la tendance générale actuelle est de *prolonger ce traitement huit jours au moins après la régularisation* ou l'arrêt de la quinidine, en cas d'échec de celle-ci, étant donné la relative fréquence des embolies le ou les jours qui suivent la régularisation, comme nous le montrerons plus loin au chapitre des accidents ; tel est en tout cas l'avis de LENÈGRE et MAURICE, et de STORSTEIN et TVETEN. Pour RAYNAUD enfin, dans les fibrillations auriculaires des mitraux thrombo-emboliques, ce traitement anticoagulant devra être poursuivi longtemps, des semaines, des mois, des années même. Nous avons déjà rappelé la position de ASKEY et son traitement anticoagulant « continu ».

Enfin l'*arrêt* des anticoagulants doit toujours être *progressif*. Cette prise de position est à peu près générale.

Avant de conclure, nous citerons les incidents de la thérapeutique anticoagulante qui ont été le plus souvent signalés dans la littérature. En dehors des cas où les contre-indications formelles ont été respectées (nous les avons précédemment rappelées brièvement), il faudra savoir dépister une hématurie, une hémorragie conjonctivale, une épistaxis, voire de simples hématomes, par une surveillance atten-

tive, car selon le mot de ASKEY : « Le dicoumarol est comme l'insuline un médicament puissant ». En fait, les incidents cités n'ont jamais été graves et n'ont jamais obligé à arrêter tout traitement.

— *En conclusion* à ce chapitre, il nous paraît donc satisfaisant pour l'esprit d'instituer un traitement anticoagulant systématique au cours de tout traitement des arythmies complètes par fibrillation auriculaire, dès le début de la cure digitalique, sous contrôle bi-hebdomadaire des tests et taux de prothrombine, pour obtenir une hypocoagulabilité efficace, jusqu'à huit jours après l'arrêt de la quinidine, qu'il s'agisse d'un succès ou d'un échec de celle-ci. Nous pensons préférable d'associer au début l'héparine, d'action plus rapide, aux hypoprothrombinémiques, puis de poursuivre avec ceux-ci seulement. Par exemple : liquémine, 300 mg par jour pendant trois jours et 3 pindione par jour pendant quarante-huit heures ; puis 2 pindione par jour pendant quatre jours ; puis 1 pendant dix jours ; puis 1/2 pendant dix jours ; soit vingt-deux jours de traitement anticoagulant.

Tous les auteurs soulignent l'importance de la préparation des malades, gros facteur de succès et de diminution des accidents liés au traitement : il est ainsi probable qu'un sujet en fibrillation auriculaire aura d'autant plus de chances d'être défibrillé et sans incidents s'il est hospitalisé, au calme, à une vitesse ventriculaire au voisinage de 70, et en hypocoagulabilité franche.

C'est ce que nous prouverons au chapitre des facteurs de succès.

MODE DE TRAITEMENT PAR LA QUINIDINE PROPREMENT DIT

Après avoir obtenu chez le malade à « défibriller » une bonne imprégnation digitalique et une hypocoagulabilité suffisante, le traitement par la quinidine est institué. Son but est double : il vise à la restauration, puis au maintien du rythme sinusal. Aussi envisagerons-nous le mode d'un traitement d'attaque et la nécessité d'un traitement d'entretien.

Tout d'abord, que faut-il penser de la précaution d'une *dose-test de quinidine* ?

Celle-ci, à l'aide d'un comprimé soit à 0,15 g de Hydroquinidine, soit à 0,20 g de sulfate de quinidine, a pour but d'éliminer le risque d'une sensibilisation, d'une « idiosyncrasie » à la quinidine. Elle est

donnée par beaucoup : LENÈGRE et MAURICE, RAYNAUD et collaborateurs, BÉDARD, YOUNT et ROSENBLUM, qui donnent un comprimé, KATZ qui recommande au moins quatre heures d'attente par la suite avant de poursuivre. BROUSTET n'y a plus recours, en regard de l'extrême rareté des idiosyncrasies. Cette mesure de prudence nous paraît utile ; il nous semble qu'elle doit être systématique chez les malades en mauvais état ou sensibles, urticariens, asthmatiques, etc., ou à l'occasion d'une seconde cure, surtout si la première a été non seulement inefficace, mais mal tolérée.

Nous étudierons maintenant le *traitement d'attaque*. Posons d'abord en principe qu'il n'y a pas de *posologie uniforme*, et comme le dit GOLD : « La dose efficace de quinidine est inconnue. Il faut déterminer cette dose pour chaque individu ». « L'emploi de systèmes inflexibles de dosage est pour une large part responsable des défaites de la thérapeutique... certains sont responsables de désastres. » « La question décisive n'est pas celle de la dose mais celle de l'effet produit par cette dose. Si celle-ci reste sans action thérapeutique, il faut l'augmenter ; si elle a des effets toxiques, il faut la diminuer. » Et encore : « *Chaque malade offre un problème spécial* ».

Aussi allons-nous considérer à présent quelques techniques différentes avant de proposer celle qui nous paraît la plus raisonnable.

C'est ainsi que LIAN proposait :

— 1 comprimé de Quinicardine à 0,20 g le premier jour ;

— puis 2 comprimés à 0,20 g le deuxième jour ;

— puis 3, 4, 5, 5, 6, 6, 6, 6 comprimés les jours suivants ;

soit 44 comprimés à 0,20 g, soit encore 8,80 g pour cette première cure d'attaque.

En cas d'échec, il administrait de la digitaline subcontinue pendant quatre à six semaines, une semaine sur deux, puis il tentait une deuxième cure plus forte, par exemple avec :

— 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8 comprimés par jour du premier au huitième jour ;

soit 56 comprimés ou 11,20 g.

En cas de nouvel échec, il ne renonçait pas toujours et après une nouvelle cure digitalique subcontinue identique à la précédente, de quatre à six semaines, il essayait une troisième cure quinidinique à doses encore plus fortes, à condition que les précédentes aient été bien supportées avec :

— 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 9, 10 comprimés ;

soit 62 en dix jours, soit encore une dose totale de 12,40 g.

Mais il reconnaissait cependant qu'une troisième cure avait de fortes chances d'être aussi inefficace que les deux premières et d'être mal tolérée, voire dangereuse. Pour lui, la deuxième cure était souvent plus efficace que la première.

En cas de succès, c'est-à-dire de restauration du rythme sinusal, il prolongeait la cure quinidinique pendant une semaine, en diminuant la dose de 1 comprimé par jour sans descendre au-dessous de 5 comprimés par jour, c'est-à-dire 1 gramme, puis donnait un traitement d'entretien, étudié plus loin.

Notons que cet auteur n'a jamais vu de régularisation au-dessous de 4 comprimés, mais en général il a fallu 6 comprimés.

Pour BROUSTET et ses collaborateurs, la cure d'attaque consiste à donner d'emblée au malade des doses de 1.20 g à 1.60 g le premier jour en comprimés soit de chlorhydrate de dihydroquinidine, soit de sulfate de quinidine, sans préférence de l'un ou de l'autre. Les comprimés doivent être *répartis régulièrement dans la journée* : cette notion est importante, nous y reviendrons. Puis, s'il n'y a pas de troubles d'intolérance, ni d'altérations importantes à l'électrocardiogramme et évidemment si la fibrillation auriculaire persiste, ils augmentent la dose quotidienne tous les deux jours de 40 cg. Lorsque le rythme sinusal est obtenu, ils maintiennent la dose efficace un ou deux jours puis la diminuent progressivement jusqu'à 1 g ou même 0.60 g.

En cas d'échec, une deuxième cure plus forte peut être tentée, des succès ont même été constatés après une troisième cure.

Pour RAYNAUD, BERNASCONI et leurs collaborateurs, après avoir tâté la susceptibilité du sujet avec un ou deux comprimés, il faut administrer l'Hydroquinidine *en 5 prises quotidiennes, entre 8 et 20 heures* :

- soit 5 comprimés le premier jour, c'est-à-dire 0,75 g ;
- puis 10 comprimés le deuxième jour, c'est-à-dire 1,50 g ;
- puis la même dose le troisième jour si le rythme est devenu sinusal, sinon 15 comprimés, c'est-à-dire 2,25 g.

Pour eux, il est rare qu'avec cette cure courte mais énergique le succès ne soit pas obtenu : prolongée plus longtemps et plus intensément, les chances seraient plus aléatoires et les incidents davantage à redouter.

Après succès, ils entreprennent un traitement de consolidation en maintenant pendant un mois la même posologie qu'au jour de la régularisation, c'est-à-dire en général 5 prises de 2 ou 3 comprimés par jour d'Hydroquinidine.

LENÈGRE et MAURICE et leurs collaborateurs utilisent la technique suivante : après une dose-test de 1 comprimé, le patient, toujours au repos complet au lit, reçoit les jours suivants une dose d'attaque de 0,60 g, soit 4 comprimés de chlorhydrate de dihydroquinidine, ou de 0,80 g, soit 4 comprimés de sulfate de quinidine. Cette dose est répartie en 4 prises, soit comprimé par comprimé ; puis, en l'absence de régularisation et d'incidents thérapeutiques, la dose quotidienne est augmentée de 2 comprimés tous les jours ou tous les deux jours, toujours en 4 prises.

Les doses quotidiennes maxima n'ont jamais dépassé 3 g de dihydroquinidine et 2,40 g de sulfate de quinidine.

Pour KARTUN, AZERAD et GRUPPER, l'administration accélérée est plus efficace et d'efficacité plus rapide, car il y a peu de risques d'accumulation. Les doses sont également réparties en 3 à 4 prises et augmentées de 0,20 ou 0,40 g chaque jour. Pour eux, une dose maxima quotidienne de 2 g à 2,40 g serait la plus efficace, mais ils conseillent cependant de débiter lentement, car parfois des doses minimales, 0,60 g par exemple, peuvent suffire à une restauration. Ils sont là en accord avec YOUNT et ROSENBLUM.

COBLENTZ donne aux malades 0,30 g, 5 à 6 fois par jour au début, puis augmente cette dose initiale de 1 comprimé tous les deux ou trois jours sans dépasser une posologie maxima quotidienne de 3,60 g.

GOLD commence par une dose de 40 cg, ou encore 6 grains toutes les deux à trois heures, donc des doses fortes, qu'il pense utile de poursuivre pendant cinq jours avant d'augmenter, à la condition d'une surveillance étroite du malade. Dans les traitements ambulatoires, il conseille une dose « moyenne » de 3 à 10 grains, 3 fois par jour, sans rien donner pendant le sommeil, méthode qu'il considère commode et « souvent efficace ».

BÉDARD donne 0,2 g le premier jour, 3 fois plus le deuxième jour, et 6 fois plus du troisième au onzième jour, si le patient supporte bien cette cure d'attaque.

SOKOLOW préfère une méthode cumulative mais propose deux techniques :

1° Soit 0,2 ou 0,4 g toutes les deux heures, c'est-à-dire 5 fois le premier jour. Le deuxième jour, ou bien il répète cette dose de 1 ou 2 g, ou il augmente la dose de 0,2 g les deuxième et troisième jours. Le troisième jour, la dose est donc toujours augmentée. En l'absence de conversion en rythme sinusal après 3 g en dix heures pendant trois jours, il faut augmenter les doses à moins que la concentration plasmatique n'excède 8 à 9 mg par litre ou que le sujet soit intolérant.

2^e Autre technique : 0,2 ou 0,4 g 4 fois par jour pendant soixante-douze heures, puis augmentation de 0,2 g chaque soixante-douze heures jusqu'à 5 g par jour si nécessaire.

YOUNT et ROSENBLUM et MC MILLAN préfèrent donner chaque quatre heures, jour et nuit, 0,2 g, soit 1,20 g le premier jour, puis augmenter de 0,1 ou 0,2 g par dose à la fin de chaque vingt-quatre ou quarante-huit heures, ce qui ferait 1,80 à 2,40 g le deuxième jour et ainsi de suite.

WEISSMAN préconisait deux méthodes : il utilisait d'abord 1,50 g le premier jour, 3 g le deuxième, 4,50 g le troisième jour ; ou il prescrivait des doses de 3 grains, de la façon suivante :

- 1 dose de 3 grains le premier jour (0,20 g approximativement) ;
- 2 doses de 3 grains (0,40 g) le deuxième jour ;
- 3 doses de 3 grains (0,60 g) le troisième jour ;
- 4 doses de 3 grains (0,80 g) le quatrième jour ;
- le cinquième jour, la dose est montée à 5 grains et 3 fois (0,97 g) ;
- le sixième jour, la dose est montée à 5 grains et 4 fois (1,30 g approximativement) ;
- le septième jour, la dose est montée à 5 grains et 3 fois, et une quatrième dose à 10 grains, ce qui fait 1,62 g ;
- le huitième jour, la dose est de 1 fois 5 grains et 3 fois 10 grains, ce qui fait 2,27 g environ.

GOLDMAN est partisan de :

- 0,20 g, 4 fois par jour, ou 0,80 g pendant trois jours ;
- puis 0,40 g 4 fois par jour, ou 1,60 g ;
- puis augmentation de 0,60 jusqu'à 1,20 g, toujours 4 fois par jour, soit 2,40 g et 4,80 g.

Cette technique est analogue à la seconde de SOKOLOW. On est très loin, comme on le voit, des doses que P.N. DESCHAMPS préconisait en 1922 dans sa thèse où il recommandait de ne pas dépasser 1,50 g comme dose maxima quotidienne.

Quelles sont les limites dans le temps de cette cure d'attaque ?

La durée de cette cure, selon les auteurs, est d'une moyenne de un à dix jours. En effet, la disparition du rythme ectopique est survenue :

— pour STORSTEIN et TVETEN, en majorité le deuxième jour du traitement quinidinique ;

— pour VIKO, MARVIN et WHITE, d'une demi-journée à dix jours et demi ;

— pour YOUNT, ROSENBLUM, MC MILLAN, au sixième jour en moyenne avec des extrêmes de un à dix-huit jours ;

— pour RAYNAUD et collaborateurs, dans un délai assez court de vingt-quatre à quarante-huit heures chez 23 malades sur 37 avec une technique accélérée, cumulative ;

— pour LENÈGRE et collaborateurs : en moyenne 3.06 jours avec la dihydroquinidine et 4.21 jours avec le sulfate de quinidine.

Rappelons que, pour cet auteur, une seconde cure peut être tentée après un délai d'un minimum de dix jours après l'échec de la première, et de préférence à l'aide d'un autre sel de quinidine. Pour COBLENTZ, une seconde cure doit comprendre dix jours d'écart, des doses plus rapprochées, toutes les trois heures, et montées progressivement à 4 comprimés par dose, soit un total de 4,80 g par jour, sans poursuivre devant une intolérance d'ailleurs fréquente.

Tous les auteurs qui viennent d'être cités insistent sur la nécessité pendant cette cure d'attaque de surveiller l'évolution en étudiant *chaque jour la fréquence cardiaque, la tension artérielle et les tracés électriques*.

Conclusion personnelle :

Nous avons utilisé l'Hydroquinidine de la façon suivante, après trois jours de traitement anticoagulant :

- 2 comprimés le premier jour ;
- 3 comprimés le deuxième jour ;
- 6 comprimés le troisième jour ;

puis après succès :

- diminution à 4 pendant vingt-quatre heures ;
- puis 2 pendant vingt-quatre heures, pendant neuf jours.

Après restauration, beaucoup d'auteurs conseillent de maintenir vingt-quatre à quarante-huit heures la dose du jour du retour au rythme sinusal, comme BROUSTET et collaborateurs, LENÈGRE et MAURICE, BÉDARD. Puis les doses sont progressivement diminuées jusqu'à la moitié environ de la dose de régularisation, c'est-à-dire 4 à 6 comprimés pour MAURICE et LENÈGRE, 3 ou 4 fois 0,4 g pour SOKOLOW, soit 1,20 g à 1,60 g : c'est le début du *traitement d'entretien*.

La durée de cette *cure d'entretien* oscille quelque peu avec les auteurs : certains maintiennent les malades « guéris » à ces doses pendant 6 mois au moins, comme LENÈGRE et MAURICE, au moins deux mois également pour KARTUN, AZERAD et GRUPPER, longtemps pour BROUSTET et ses collaborateurs.

Pour SOKOLOW, le traitement d'entretien peut être arrêté s'il s'agissait de fibrillation auriculaire idiopathique, mais doit être pro-

longé longtemps, voire indéfiniment si elle était associée à une cardiopathie organique, surtout mitrale ; en effet, on peut penser que le terrain est toujours propre à la fibrillation.

COBLENTZ partage l'opinion de SOKOLOW quant à la durée et propose une dose quotidienne de 0,40 à 1,20 g en 3 ou 4 prises.

Notons que RAYNAUD et ses collaborateurs donnent, après leur cure de consolidation prolongée, une dose de 3 à 4 comprimés par jour de dihydroquinidine *pendant un mois* si l'arythmie était récente, *beaucoup plus longtemps* en cas de nouvelles poussées d'arythmie.

En conclusion, tous les auteurs insistent sur la nécessité de cette cure d'entretien, prolongée longtemps, aussi utile que le traitement d'attaque si l'on veut éviter les rechutes qui sont fréquentes, comme nous le verrons plus loin, si la quinidine est abandonnée par les malades. Déjà P.N. DESCHAMPS soulignait ce point dans sa Thèse en 1922.

Par ailleurs, les doses d'entretien sont pratiquement toujours bien tolérées et GOLD n'a jamais constaté de sensibilisation ou d'accumulation tardives de la quinidine. Il ne semble pas qu'il ait été jamais contredit par quiconque sur ce point.

Donc, c'est à la persévérance du malade sorti de l'hôpital qu'il faut s'en remettre alors.

Notre position personnelle nous semble devoir, à la lumière de ces auteurs, être raisonnablement la suivante : dès la réapparition d'un rythme sinusal normal, il convient de maintenir vingt-quatre heures la dose maxima, puis l'abaisser progressivement à environ la moitié, puis poursuivre ce traitement modéré, sans grand danger, pendant six mois, surtout s'il s'agissait d'une arythmie ancienne ou de pronostic inquiétant ; il convient également de vérifier à intervalles réguliers, par électrocardiogrammes, la persistance d'un rythme normal, sinusal.

RÉSULTATS DU TRAITEMENT

Nous envisagerons successivement les résultats favorables immédiats et prolongés, puis leurs rapports avec différents facteurs, puis nous insisterons avec plus de détails sur les résultats défavorables en risquant quelques hypothèses sur ce chapitre moins connu.

Résultats favorables

Nous les distinguerons en résultats immédiats, puis résultats prolongés.

I. — RÉSULTATS IMMÉDIATS

La fibrillation auriculaire apparaît, dans un grand nombre de cas, relativement facile à réduire :

Cliniquement, lorsque la restauration du rythme sinusal a été obtenue, tous les auteurs reconnaissent son effet salulaire, souvent spectaculaire, sur *les signes fonctionnels*.

D'une façon générale, les palpitations disparaissent et la gêne respiratoire du malade est beaucoup moins importante ; l'angoisse et l'asthénie font place à une euphorie et une impression de bien-être.

Ces améliorations peuvent être dissociées, une dyspnée modérée persistant seule : on admet que cette séquelle serait due à une action propre de la quinidine sur les centres respiratoires. En fait, la plupart des malades peuvent reprendre leur activité. On notera de même, lorsque le rythme anormal n'a pas disparu, que l'action de la quinidine s'est fait sentir favorablement sur les troubles fonctionnels, en particulier sur les palpitations.

De plus, une insuffisance cardiaque imparfaitement réduite avant quinidine est heureusement influencée, surtout lorsque l'arythmie

paraissait la seule cause de l'insuffisance, avec en particulier amélioration de la diurèse, diminution de l'hépatomégalie, fonte des œdèmes.

Chez les porteurs de cardiopathie, en particulier les mitraux, cette influence bénéfique sur les signes fonctionnels et l'insuffisance cardiaque se fait également sentir ; la fièvre cède souvent chez les mitraux thrombo-emboliques et les embolies deviennent plus rares chez les mitraux régularisés.

En somme, cliniquement, l'effet justifie l'entreprise et le pronostic chez les porteurs de cardiopathie ne dépend plus que de celle-ci.

La radiographie montre souvent une diminution de l'ombre cardiaque après restauration, comme le trouvent STORSTEIN et TVETEN.

Les signes électriques de succès correspondent à une disparition de l'arythmie et surtout à une réapparition des ondes auriculaires P, le rythme ventriculaire devient régulier ; notons cependant que ce rythme reste souvent rapide.

Il existe également des *signes biologiques* de guérison.

Cette amélioration clinique va de pair avec une évolution physiologique satisfaisante, comme l'a montré BROUSTET. Cet auteur distingue :

A) *Les fibrillations auriculaires isolées ou idiopathiques* : après régularisation, il y a toujours amélioration de la capacité vitale, par augmentation au voisinage de la normale ; l'air résiduel, qui était toujours augmenté, retrouve des valeurs sensiblement normales ; la capacité totale redevient toujours normale ; et les rapports air résiduel/capacité totale s'améliorent ou redeviennent normaux dans tous les cas.

Cependant BROUSTET et ses collaborateurs reconnaissent une hyperventilation persistante, parfois même accrue, ce qui correspond souvent à la clinique (nous en avons tenté une explication précédemment) ; mais la consommation en oxygène serait normale ; le coefficient d'utilisation de l'oxygène par litre d'air respiré est abaissé ; par contre, il n'y a pas d'excrétion accrue d'acide carbonique. Le débit respiratoire est normal, compte tenu de l'âge. Mais surtout *l'amélioration de l'hématose est constante* : la saturation en oxygène devient correcte dans les artères, de façon appréciable ; elle passe d'une moyenne de 90 % à 97 % après régularisation ; le pH artériel diminue et tend à la normale.

B) *Dans les fibrillations auriculaires chez les mitraux et les coronariens*, les résultats sont voisins mais avec quelques nuances : la capacité vitale s'améliore mais n'est pas parfaite ; l'air résiduel dimi-

nue mais n'est pas tout à fait normal ; le rapport air résiduel/capacité totale tend à s'améliorer mais reste au-dessus de la normale ; l'amélioration de la *saturation sanguine et du pH* est habituelle.

Les travaux de STEWART et CARTER concordent avec ceux de BROUSTET sur les troubles pulmonaires physio-pathologiques et précisent après restauration une augmentation constante de la *capacité vitale*, et le retour de la *saturation sanguine à la normale*, mais pour eux ces troubles peuvent persister malgré un progrès clinique évident.

Mais ces modifications ne sont pas les seules.

Pour HANSEN et ses collaborateurs, le *débit cardiaque* s'améliore et augmente après réduction :

- de 15 à 22 au repos ;
- et de 14 à 20 à l'effort ;

selon leurs mesures.

GRIGGS et ses collaborateurs confirment ce progrès.

PHILLIPS et LÉVINE ont montré une diminution de la *pression veineuse* après restauration du rythme sinusal chez 30 malades étudiés : elle passerait de 107 mm d'eau à 97 mm en moyenne quarante-huit heures après restauration. Pour eux également, la *vitesse circulatoire* bras-langue est améliorée : 24 secondes avant, 20 secondes après restauration ; c'est aussi l'avis de STORSTEIN et TVETEN qui retrouvent respectivement des chiffres de 21,5 secondes et 17,4 secondes ; par contre, ils ne trouvent, eux, guère de changement dans la pression veineuse.

Pour LENÈGRE, MAURICE et leurs collaborateurs, la vitesse circulatoire passe de 19 à 15 secondes après régularisation ; pour eux non plus, la pression veineuse ne présenterait pas de changements appréciables.

Par ailleurs, l'épreuve d'effort standard montre une nette amélioration.

Le *pourcentage de ces succès immédiats* oscille de 60 à 89 % environ.

— KARTUN et coll.	50 cas traités : 76 %	de succès
— MC MILLAN	50 » : 88 %	»
— BÉDARD	67 » : 89 %	»
— STORSTEIN et TVETEN	74 » : 60,8 %	»
— VIKO, MARVIN et WHITE	75 » : 68 %	»
(comprenant 4 flutters)		
— SOKOLOW	(?) cas traités : 80 %	»
— GOLDMAN	80 » : 83,8 %	»

— YOUNT, ROSENBLUM et				
Mc MILLAN	155	»	: 76 %	»
— LENÈGRE et coll.	390	»	: 60,2 %	»
— BROUSTET et coll.	34	»	: 88,3 %	»
— WEISSMAN	40	»	: 70 %	»
— FLEISCHMAN	34	»	: 70,6 %	»
— ASKEY	20	»	: 90 % (?)	»
— LISMAYER	1.058	»	: 58,5 %	»
— PHILLIPS et LÉVINE	47	»	: 88,5 %	»
			(tous idiopathiques)	
— KATZ	(?) cas traités : 50 %			»

On voit que ces résultats sont supérieurs à d'autres plus anciens, comme ceux de :

— P.N. DESCHAMPS	28 cas traités : 42,8 % de succès
— LIAN et coll.	81 » : 48 % »

Nous voudrions citer ici un exemple d'observation favorable que nous avons emprunté au service du Docteur CORDEY (cardiologue DIEBOLD).

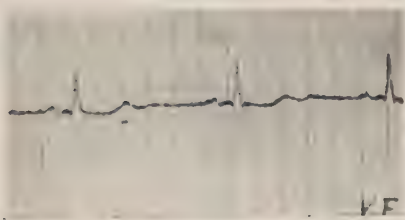
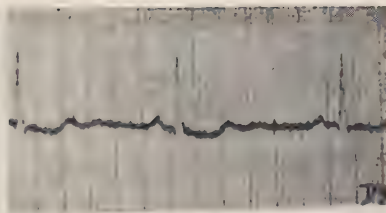
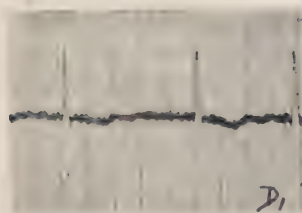
Il s'agit de M. B... Antonio, âgé de cinquante-sept ans, porteur d'une fibrillation auriculaire dont le début semblait remonter à moins d'un an, et par ailleurs d'une valvulite mitrale ancienne : celle-ci se trouvait bien compensée jusqu'à l'ap-



FIGURE 1

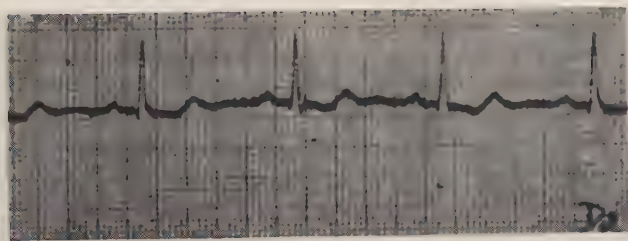
D₁

D₅

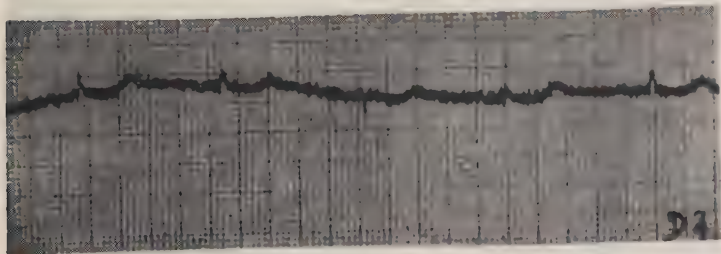


VF
VI

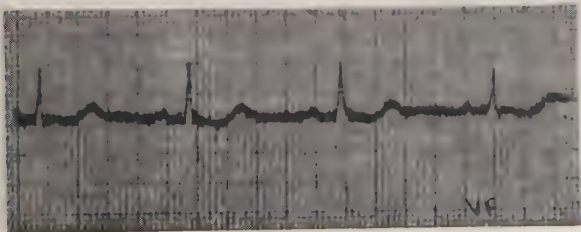
FIGURE 2



D₁



D₅



VF

FIGURE 3

parition de la fibrillation ; depuis un an, en effet, le malade se plaignait de palpitations et de gêne respiratoire ; par ailleurs, pas d'antécédents emboliques. A l'entrée à l'hôpital, le 18 septembre 1956, l'E.C.G. montrait, outre l'arythmie, une surcharge ventriculaire gauche (*fig. 1*) et la radio, une grosse oreillette gauche et un V.G. légèrement dilaté.

Après une cure préalable de digitaline (X gouttes par jour pendant quatre jours) ayant ralenti le rythme ventriculaire aux alentours de 70 et une observation de huit jours, le traitement par Hydroquinidine a été lancé par 3, 3, 3, 3, 3, puis 4, 4, 5, 5 comprimés, en même temps qu'un traitement anticoagulant avec héparine (300 puis 200 mg en deux jours), puis Troméxane (2 comprimés par jour pendant trois jours, puis 1 comprimé 1/2). Après 23 comprimés en neuf jours, les ondes P réapparaissent ; les doses sont maintenues à 5 comprimés par jour pendant six jours, puis ramenées à 4, puis 3 comprimés. Le 10 octobre 1956, le traitement anticoagulant est arrêté devant une hypocoagulabilité excessive. Le 13 octobre 1956, l'arythmie a disparu, les ondes P persistent (*fig. 2*) ; la veille de la sortie de l'hôpital, le 19 octobre 1956, le malade est toujours en rythme sinusal (*fig. 3*). La restauration a été obtenue ici avec une dose totale de 4.95 g sans incident et même avec une sensation de bien-être, et disparition des palpitations.

II. — RÉSULTATS FAVORABLES PROLONGÉS

Ils ont été très améliorés par la persévérance dans le traitement d'entretien et bien souvent c'est parce que le patient a poursuivi de lui-même les prises quotidiennes des 3 à 4 comprimés nécessaires. Nous citerons encore quelques chiffres éloquentes : ainsi pour MAURICE et LENÈGRE :

- au troisième mois, sur 98 sujets revus, il y avait 77,5 % en rythme sinusal persistant ;
- au sixième mois, sur 88 sujets revus, il y avait 61,3 % en rythme sinusal persistant ;
- au douzième mois, sur 69 sujets revus, il y avait 40,5 % en rythme sinusal persistant.

BROUSTET et ses collaborateurs n'ont observé que peu de rechutes, 7 sur 34 traitements après une seule cure, toutes dues à une faute thérapeutique : arrêt trop brusque de la quinidine à la sortie de l'hôpital surtout (5 cas) ou reprise d'une activité trop grande et diminution excessive des doses quotidiennes.

KARTUN, AZERAD et GRUPPER trouvent 7 rechutes sur 38 cas restaurés au deuxième mois et à la longue 13 rechutes sur 31 régularisations prolongées.

MC MILLAN cite 50 % environ de bons résultats prolongés pendant une période allant de un mois à deux ans, sur 44 régularisations obtenues chez les 50 malades traités primitivement.

YOUNT, ROSENBLUM et MC MILLAN trouvent seulement 6 rechutes sur 41 cas suivis de un mois à trois ans, six mois en moyenne, soit seulement 14,6 % de rechutes au bout de six mois environ.

SOKOLOW reconnaît une rechute rapide, au bout de quinze jours, de 20 % des sujets restaurés.

VIKO, MARVIN et WHITE donnent 34 % de rythme sinusal persistant après dix mois, sur 51 cas traités au départ.

BÉDARD compte 25 % de rechutes à plus ou moins brève échéance.

STORSTEIN et TVETEN comptent 71 % de réductions prolongées. CARLOTTI, lui, trouve 75 % de réductions prolongées. FLEISCHMAN voit 16 régularisations prolongées sur 24 obtenues.

Pour PHILLIPS et LÉVINE, par contre, tous les succès immédiats se sont maintenus pendant 26,9 mois en moyenne.

RAYNAUD et ses collaborateurs trouvent 26 succès prolongés sur 37.

KATZ admet un chiffre important de rechutes de l'ordre de 50 %.

Nous rechercherons, au chapitre des résultats défavorables, les raisons de ces rechutes qui varient de 0 à 50 % des cas restaurés.

RESULTATS EN FONCTION DE DIFFERENTS FACTEURS

1° EN FONCTION DU TRAITEMENT :

A) L'importance du *produit employé* est peu discutée par les auteurs. Si certains, comme BROUSTET et ses collaborateurs, ne voient guère de différences d'efficacité ou de tolérance entre le chlorhydrate de dihydroquinidine et le sulfate de quinidine, LENÈGRE et MAURICE n'attachent pas non plus une importance fondamentale à ce problème ; cependant ces auteurs constatent 53,4 % de succès avec le sulfate de quinidine et 61 % de succès avec le chlorhydrate de dihydroquinidine.

Dès 1921, T. LEWIS, A.L. DRURY, A.M. WEDD et C.C. ILIESCU avaient signalé que dans la fibrillation auriculaire la dihydroquinidine se montrait plus puissante que la quinidine, chez l'homme et en expérimentation. Plus récemment, en 1947, F. ALEXANDER a obtenu les mêmes résultats expérimentaux avec des doses déterminées de quinidine pure et des doses moitié moindres de dihydroquinidine pure.

KATZ a reconnu dès 1948 l'activité de la dihydroquinidine dans la fibrillation auriculaire chez l'homme.

P. KARTUN, E. AZERAD et GRUPPER, soulignant la tolérance de ce produit, remarquent : « Dans notre série de malades, la dihydroquinidine nous a paru mieux tolérée que le sulfate de quinidine. Terme de comparaison intéressant, 5 sujets qui avaient mal supporté ce dernier médicament, reçurent de la dihydroquinidine à doses très supérieures sans aucun inconvénient ».

B. COBLENTZ signale que dans le traitement de l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, l'Hydroquinidine, « par sa tolérance et ses résultats », lui paraît actuellement « être le traitement de choix ».

R. RAYNAUD, J. Robert d'ESHOUGUES, P. BERNASCONI et M. BROCHIER : « Chez tous nos malades, sauf deux... nous avons employé la dihydroquinidine qui nous a paru plus active à doses égales et mieux supportée par le tube digestif que le sulfate de quinidine ».

Pour WEISSMAN, la dihydroquinidine aurait un effet dépresseur moins intense que la quinidine pure.

Pour SCOTT et WOODWARD, par contre, si la dihydroquinidine est plus active, elle serait plus toxique.

Et en fait, la dihydroquinidine est de plus en plus employée par tous les auteurs depuis ces dernières années.

B) L'influence sur les résultats de la *dose quotidienne* est plus controversée : bien que les statistiques américaines rapportent des doses quotidiennes parfois très élevées, dépassant 5 à 6 grammes par jour (BÉDARD, GRIGGS, GOLDMAN), atteignant même 10 grammes (KALMANSOHN et SAMPSON), la plupart des auteurs pensent qu'il est préférable d'utiliser des doses moins fortes (BROUSTET, RAYNAUD, WEISSMAN), entre 0,90 et 3 grammes, atteignant exceptionnellement 4 grammes, ces doses étant suffisantes pour obtenir en général, selon eux, la régularisation.

Voici d'ailleurs quelques résultats plus concrets.

— LENÈGRE et MAURICE ont utilisé une dose quotidienne moyenne de 1,45 g de dihydroquinidine avec des extrêmes de 0,3 et 3 g, et 1,44 g de sulfate de quinidine avec des extrêmes de 0,2 et 2,4 g.

— BROUSTET et collaborateurs : une dose quotidienne moyenne de 1,90 g et des extrêmes de 1,20 et 3,20 g.

— RAYNAUD et ses collaborateurs : une dose quotidienne moyenne de 2,25 g.

— KARTUN et ses collaborateurs : une dose quotidienne moyenne de 2 g à 2,40 g et un "maximum" de 5,40 g.

— YOUNT, ROSENBLUM et MC MILLAN : une dose quotidienne moyenne de 0,42 g chaque quatre heures, soit environ 2,50 g.

— VIKO, MARVIN et WHITE : une dose quotidienne moyenne de 1,60 g à 4 g.

— STORSTEIN et TVETEN : une dose quotidienne moyenne de 2,20 g par jour.

C) Les résultats en fonction de la *dose totale moyenne* montrent une grande variété. BROUSTET et ses collaborateurs ont obtenu des succès avec 1,20 g et 54,40 g en tout. Pour STORSTEIN et TVETEN, cette dose a été de 1,90 g, donc assez faible. Pour KARTUN et ses collaborateurs, elle a été tantôt de 0,80 et tantôt de 2,45 g, donc très variable.

Mais il faut souligner que parfois de petites doses suffisent à donner le résultat escompté, par exemple 0,60 g, en particulier chez le sujet âgé, pour YOUNT et ses collaborateurs.

En fait, ce qui paraît compter surtout, ce ne serait pas tant les doses en chiffres absolus que la concentration sanguine, selon SOKOLOV. L'intérêt de l'étude des niveaux sanguins de quinidine est double :

1° Elle permet de continuer à augmenter les doses en l'absence de conversion ou en cas de rechute. Ainsi lorsque après des doses de 2 à 3 g données en dix heures il n'y a pas de conversion et que la concentration sanguine est de 4 à 6 mg/litre, l'augmentation des doses est autorisée en l'absence de contre-indication chronique, car il y aurait peu de phénomènes toxiques à ces basses concentrations. En fait, SOKOLOV a constaté que sur 93 cas de fibrillation auriculaire chronique, convertie, la concentration moyenne avait été de 5,4 mg par litre seulement.

2° Elle permet de déduire le laps de temps nécessaire avant l'augmentation des doses : ainsi une concentration de 9 à 10 mg au plus par litre, obtenue avec des doses de 2 à 3 g en dix heures, est une indication de prudence, en particulier chez les sujets âgés.

A partir de telles concentrations, il y a chance de toxicité et moins de chances de conversion ; mais parfois des conversions ont été obtenues sans ennui avec des concentrations allant de 10 à 15,8 mg par litre.

Il conseille de pratiquer le dosage deux heures après la dernière dose et de s'assurer de l'absence de conversion. Il a constaté également que 15 % de conversions survenaient la nuit alors que la concentration est la plus basse. Des conclusions thérapeutiques intéressantes en ont résulté : le maximum d'effet est obtenu en deux à trois

heures, diminue à la quatrième heure, est à moitié dissipé à la huitième heure et en général nul en vingt-quatre heures.

Par ailleurs, la fréquence des doses est importante, la plus efficace serait de 5 fois par jour, toutes les 2 heures, pendant plusieurs jours ; au delà, la concentration ne s'élève pas plus. En donnant la dose chaque quatre heures, l'effet cumulatif n'augmente plus après cinquante-huit ou soixante-douze heures et la concentration de même. Après une seule dose en vingt-quatre heures, la concentration est, presque nulle après douze ou vingt-quatre heures.

SOKOLOW souligne également les différences de concentration d'un individu à l'autre, allant de 3 à 10 mg/litre au maximum pour une dose identique de quinidine de 0,40 g, 4 fois par jour, après trois jours.

WEGRIA et BOYLE (1947) ont montré que :

a) le niveau plasmatique après quelques heures est trop haut comparé au niveau auriculaire, où la saturation se fait pour des niveaux plasmatiques relativement bas ;

b) et aussi le niveau plasmatique dans les premières heures est trop haut car le temps de fixation des auricules est trop long, et on ne peut déduire qu'il y aura tant de quinidine fixée en se basant sur les niveaux sanguins ;

c) les auricules retiennent plus longtemps la quinidine que le plasma.

Les expériences sur le chien ont montré qu'il n'y avait pas de rapport absolu entre effet cardiaque et concentration plasmatique et myocardique, car une augmentation intensive de la concentration cardiaque donne une baisse de l'effet cardiaque qui tend vers 0.

WEISSMAN a montré chez l'homme qu'après une dose unique de 5 à 10 grains (0,32 g à 0,65 g) on trouvait dans le sang moins de 10 % de quinidine au bout d'une demi-heure et plus rien après une heure, alors que des doses multiples totalisant pour la journée 10 à 30 grains (0,65 g à 1,95 g) aboutissaient à une concentration de 40 % de la dose totale dans le sang à la fin de la première heure et à une concentration nulle au bout d'une heure et demie.

Chez le chien, le même auteur a constaté les faits suivants :

- après une dose unique de 100 mg, le maximum de concentration intracardiaque est observé au bout de 30 minutes, et il ne reste plus rien après quatre heures ;
- l'injection d'une dose unique de 585 mg donne un maximum de concentration intracardiaque dans un délai d'une heure avec disparition complète après sept heures ;
- quand la dose est administrée d'une façon fractionnée, le maximum de concentration intracardiaque est obtenu deux heures

après la dernière dose et on retrouve encore une quantité appréciable de quinidine après huit heures.

Il y a des variations du seuil avec chaque patient ; une certaine concentration est nécessaire pour obtenir la restauration du rythme sinusal.

Pour ARCHER, la plupart des succès thérapeutiques surviennent aux environs de 0,7 mg/100 ml (conversions de 61 % avec ce niveau). Il existe des variations individuelles ; il n'y a aucune toxicité avec 11,3 ou 15,6 mg ; une intolérance peut se voir à 10,8 et 11,8 mg.

Une seule dose de 10 grains donne un niveau de 5 mg après deux à quatre heures.

Avec des doses répétées, le niveau augmente jusqu'à un maximum qui atteint deux heures après la dernière dose (exemple : après 8 grains $\times$ 3).

Il y a aussi variabilité de l'excrétion urinaire.

Pour GOLD, SOKOLOW, il n'y a pas de cumulation après soixante-douze heures, si la dose n'est pas augmentée.

D) L'importance du traitement anticoagulant associé a été soulignée par MAURICE et LENÈGRE qui ont différencié deux séries :

- l'une, sans cet appoint, a donné 78 succès sur 160 cas, soit 48,7 % ;
- l'autre, avec cet appoint, a donné 157 succès sur 230 cas, soit 68 %.

2° NOUS ALLONS VOIR MAINTENANT LE ROLE DU SUJET MALADE SUR LES CHANCES DE RESTAURATION DU RYTHME SINUSAL :

A) La fréquence du sexe est diversement appréciée :

KARTUN, AZERAD et GRUPPER pensent que les femmes sont plus facilement réduites que les hommes, respectivement 68 % de femmes et 56 % d'hommes.

RAYNAUD et ses collaborateurs sont de cet avis ; ils ont obtenu :

- 18 régularisations prolongées sur 32 femmes traitées ;
- et seulement 9 régularisations sur 23 hommes traités.

Par contre, pour VIKO, MARVIN et WHITE, il y aurait peu de différences.

B) L'importance de l'âge est très controversée :

Pour les uns, il n'y a pas d'influence et le traitement est aussi facile chez les gens âgés et même avec des doses faibles : ainsi P.N.

DESCHAMPS, STORSTEIN et TVETEN estiment que la majorité des succès s'obtient entre cinquante et quatre-vingts ans ; pour GOLDMAN, BÉDARD, VIKO, MARVIN et WHITE, la réponse est sensiblement égale quel que soit l'âge : pour YOUNT, ROSENBLUM, MC MILLAN, KARTUN, AZERAD, GRUPPER, les sujets de plus de soixante ans sont aussi bien régulés et avec des doses plus faibles : MAURICE et LENÈGRE ne sont pas hostiles à cette notion.

Mais pour les autres, BROUSTET et ses collaborateurs, au-dessus de soixante-dix ans, non seulement l'essai est inutile mais il est aussi dangereux ; et en fait, comme le fait remarquer ASKEY, le problème est d'obtenir l'adhésion du malade tant pour le traitement anticoagulant que pour la servitude des prises quotidiennes prolongées : si la fibrillation auriculaire est bien supportée, il paraît préférable de s'abstenir.

Nous avons gardé trois facteurs qui nous paraissent jouer un rôle beaucoup plus important, à savoir l'*insuffisance cardiaque* et la dilatation cardiaque, ensuite l'*ancienneté* de l'affection, puis l'*étiologie* de la fibrillation auriculaire.

C) *Le rôle de l'insuffisance cardiaque* paraît certain mais dépend en partie de la préparation des malades :

Pour MAURICE et LENÈGRE, lorsqu'il a persisté une insuffisance cardiaque franche, le succès n'apparaît que dans 30,8 % des cas ; si l'insuffisance avait été partiellement réduite, en particulier par la digitaline, on obtient 57,5 % de succès ; enfin, en l'absence de toute insuffisance cardiaque, les chances de succès sont de l'ordre de 74 % : on voit ici des chiffres tout à fait significatifs.

HOLZMAN et BROWN trouvent un pourcentage plus élevé d'insuffisance cardiaque dans leurs échecs que dans la série où le rythme sinusal a été rétabli, respectivement 74 % et 53 %.

Pour KARTUN, AZERAD et GRUPPER, la régularisation est d'autant plus difficile à obtenir que l'insuffisance est plus accentuée. Mais dans les 3 cas sur 50, une bonne amélioration par la régularisation s'est manifestée alors que la digitaline avait mal atténué l'insuffisance cardiaque ; ce même pourcentage de 6 % a été retrouvé par WOLFF et WHITE.

CARLOTTI trouve 25 % de régularisations prolongées en cas d'insuffisance, et 50 % en l'absence de toute insuffisance.

Pour tous ces auteurs donc, l'insuffisance cardiaque a un rôle néfaste des plus nets.

Tel n'est pas l'avis de VIKO, MARVIN et WHITE, YOUNT, ROSENBLUM et MC MILLAN qui obtiendraient des résultats identiques, qu'il y ait ou non défaillance cardiaque.

Mais qu'il y ait ou non décompensation cardiaque, RAYNAUD et ses collaborateurs, BROUSTET et ses collaborateurs ont bien souligné la nécessité de ralentir la fréquence ventriculaire avant tout essai quinidinique ; MAURICE et LENÈGRE insistent sur ce point et obtiennent 71,1 % de réductions quand le rythme ventriculaire est ramené à 70, et seulement 50 % pour un rythme ventriculaire plus rapide.

D) Le rôle de l'influence de la *dilatation cardiaque*, sorte de corollaire du précédent, est certain pour MAURICE et LENÈGRE qui constatent dans leurs séries :

- 73 % de succès avec un volume cardiaque normal ;
- 65,5 % de succès avec un volume cardiaque légèrement augmenté ;
- 53,1 % de succès avec un volume cardiaque important.

Tel n'est pas l'avis de GOLDMAN qui voit peu de différences :

- 85,7 % de succès avec un cœur légèrement augmenté de volume ;
- et 80,9 % de succès avec un cœur de volume important.

Les chiffres montrent tout au moins un écart plus discret ; pour lui également, la présence d'un gros cœur ne nécessite pas de plus fortes doses.

Nous avons déjà vu, au chapitre des indications et contre-indications, que les gros cœurs, en particulier ceux des mitraux, doivent inciter à la prudence dans la décision d'un traitement défibrillant.

E) L'importance de l'*ancienneté de la fibrillation* est plus nette encore et nous nous y arrêterons plus longuement ; nous avons déjà effleuré ce problème lors des indications et contre-indications, mais une forte majorité d'auteurs reconnaît l'*influence néfaste* de l'ancienneté de la fibrillation auriculaire.

En 1922 déjà, P.N. DESCHAMPS l'avait soulignée dans sa Thèse. Pour LENÈGRE et MAURICE, les pourcentages sont les suivants :

quand le début remonte

- | | | |
|------------------------|---------------------------------|---|
| — à plus de 5 ans, | il y a 29 % de succès seulement | |
| — de 1 à 5 ans, | » 55 % | » |
| — de 6 mois à 1 an, | » 57 % | » |
| — de 1 à 6 mois, | » 59 % | » |
| — de 7 jours à 1 mois, | » 78 % | » |

Pour RAYNAUD et ses collaborateurs :

quand le début remonte

- à plus de 1 an, » 25 % (2 cas/8)
- de 1 mois à 1 an, » 60,4 % (9/14)
- à moins de 1 mois, » 78,5 % (11/14)

Pour KARTUN, AZERAD et GRUPPER :

quand le début remonte

- à plus de 1 an, il y a 42,8 % (3/7)
- à moins de 1 mois, » 83,3 % de succès prolongé (5/6)

Pour KATZ, si le début remonte à moins de six mois, la fibrillation est plus facile à réduire.

Pour CARLOTTI, plus les arythmies complètes sont récentes (de moins de deux mois) et plus elles sont faciles à réduire et moins récidivantes.

Pour STORSTEIN et TVETEN :

si le début est

- supérieur à 1 an, il y a 56,2 % de succès (27 cas/48)
- inférieur à 6 mois, » 81,8 % » (9 cas/11)

VIKO, MARVIN et WHITE trouvent :

si le début remonte

- à moins de 2 mois, il y a 82 % de succès
(dont 73 % durables)
- de 2 mois à 6 mois, il y a 70 % de succès
- de 6 mois à 2 ans, » 75 % »
- à plus de 2 ans » 48 % »
(dont 23 % durables)

Pour ces auteurs, les fibrillations auriculaires sont d'autant plus faciles à réduire et moins récidivantes qu'elles sont récentes.

Ce n'est pas l'avis de GOLDMAN, YOUNT, ROSENBLUM, Mc MILLAN, WELFARE, BROUSTET qui doutent de l'importance de ce facteur.

Résultats défavorables

Nous envisagerons ici dans l'ordre de gravité croissante :

- 1° les RECHUTES ;
- 2° puis les ÉCHECS ;
- 3° enfin les INCIDENTS.

Nous nous attarderons ensuite plus longuement sur les :

- 4° ACCIDENTS ;

et les

- 5° AGGRAVATIONS PAR LA QUINIDINE,

ces dernières notions étant encore obscures et sans explications définitives.

I. — LES RECHUTES

Ce sont elles qui sont en grande partie responsables de la diminution des résultats favorables prolongés que nous venons d'étudier.

La *fréquence* des rechutes n'est plus à prouver. En se rapportant aux tableaux précédents, on peut déduire que le pourcentage des rechutes oscille selon les auteurs de 0 % pour PHILLIPS et LÉVINE, les seuls à pouvoir citer un succès aussi spectaculaire, à 50 % pour Mc MILLAN, KATZ, par exemple. On peut admettre que ce chiffre est en moyenne de 40 % de rechutes après un délai d'un an, pour MAURICE, LENÈGRE, KARTUN, AZERAD, GRUPPER entre autres. Mais il est vraisemblable qu'un recul plus lointain apportera des résultats encore moins optimistes.

Nous voudrions surtout tenter de préciser à quoi peuvent tenir ces restrictions :

Il semble déjà que les rechutes dépendent autant des malades que de leur maladie ; en effet, les malades bien souvent arrêtent le traitement d'entretien d'eux-mêmes :

— par négligence, comprenant mal que la guérison peut n'être pas définitive, et malgré les recommandations des médecins. Et au sixième mois, il s'ensuit que près d'un malade sur deux ayant renoncé aux prises de quinidine se trouve de nouveau en fibrillation auriculaire, comme l'ont découvert MAURICE et LENÈGRE ;

— parfois c'est en invoquant des troubles digestifs qu'ils abandonnent tout traitement ;

— dans d'autres cas, fréquents, le malade a persévéré mais a repris une activité trop grande sans augmentation des doses. LIAN avait déjà souligné l'importance de ce facteur. GOLD partage cette opinion et en déduit que si des doses minimales peuvent suffire lors d'une première cure, c'est grâce au repos ; soumis à des efforts physiques et émotionnels plus intenses, la dose de quinidine se trouve insuffisante et il propose de l'augmenter.

Les efforts violents, les émotions fortes peuvent d'ailleurs suffire à provoquer une rechute, selon l'opinion de LIAN, RAYNAUD et ses collaborateurs.

Un autre facteur spécial semble déterminant, à savoir chez la femme l'approche des règles. RAYNAUD et ses collaborateurs ont insisté à ce sujet : chez une de leurs malades, ils ont observé 13 rechutes en période pré-menstruelle ; et ils conseillent d'augmenter les doses de quinidine modérément pendant cette période, de renforcer la médication neuro-sédative et estiment sage de ne pas tenter la régularisation pendant les dix jours qui précèdent la date des règles.

Donc, c'est souvent au malade qu'incombe la rechute, de l'avis de LIAN, de BROUSTET et ses collaborateurs. GOLDMAN pour qui la rechute est rapide, si l'arrêt de la quinidine est précoce. LENÈGRE et ses collaborateurs, RAYNAUD et ses collaborateurs.

Mais parfois c'est la maladie qui joue défavorablement et nous savons par une précédente étude que l'*insuffisance cardiaque*, pour MAURICE et LENÈGRE, HOLZMAN et BROWN, CARLOTTI entre autres, l'*ancienneté de la fibrillation* pour VIKO, MARVIN et WHITE par exemple, l'*étiologie en particulier mitrale*, sténoses mitrales singulièrement pour SOKOLOW, ont un rôle favorisant les rechutes : rappelons que BÉDARD trouvait 22 % de rechutes chez les rhumatisants et seulement 3 % chez les artériels.

Par contre, MAURICE et LENÈGRE nient l'influence de l'étiologie, de l'ancienneté de la fibrillation et du volume cardiaque sur la fréquence des rechutes, surtout pour les deux derniers facteurs. Parfois également ce sont des altérations myocardiques qui semblent responsables de rechutes rapides, après quarante-huit heures : ainsi RAYNAUD et ses collaborateurs incriminent-ils dans ces cas (5 constatés par eux) la *déchéance du myocarde*, des *extrasystoles polymorphes*, des *troubles de la conduction intraventriculaire* avec bloc de branche, ou des signes importants d'*hypertrophie ventriculaire* décelée à l'E.C.G. Il paraît prudent de renoncer à poursuivre dans ces cas inquiétants malgré un premier succès rapide ; si la rechute a été rapide et sans anomalies électriques péjoratives, il semble intéressant, après un arrêt de sept jours environ, et après digitaline, de reprendre la quinidine qui serait efficace à nouveau à doses minimales.

Enfin, troisième éventualité possible, aucune *cause apparente* ne vient expliquer la rechute : celle-ci survient malgré un traitement régulier, comme si le myocarde devenait moins sensible à l'action de la quinidine ; les doses d'entretien deviennent un jour insuffisantes pour maintenir le rythme sinusal.

Nous terminerons ce petit chapitre en rappelant l'importance du traitement d'entretien, voire du succès des cures de rechutes qui serait obtenu avec des doses inférieures à celles d'une première cure et plus facilement avec un autre sel de quinidine que la première fois, surtout avec l'Hydroquinidine, semble-t-il.

Quand arrêter le traitement d'entretien quand il a fallu traiter une rechute ? La difficulté est de trouver la dose quotidienne efficace, et GOLD propose d'augmenter celle-ci après chaque attaque jusqu'à leur disparition « et quelle que soit la dose trouvée », dit-il, « si, administrée pendant quatre ou cinq jours, elle ne produit aucun effet toxique, il y a peu de risques d'accumulation ultérieure ou d'intoxication en la continuant indéfiniment » ; et cet auteur ajoute : « Il n'y a aucun moyen de savoir par avance quelle sera la longueur du traitement nécessaire chez tel ou tel malade particulier... La réponse est donnée par des périodes-tests au cours desquelles on suspend l'administration de la drogue ». Il semble donc utile d'arriver à déterminer le niveau efficace quotidien.

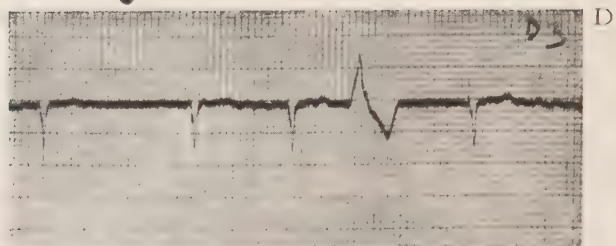
II. — LES ÉCHECS

Nous nous y attarderons peu puisqu'ils règlent en partie les pourcentages de succès immédiats, dont nous avons déjà parlé. Nous établirons cependant brièvement leurs proportions et leur étiologie dans la mesure de nos connaissances. Nous rappellerons ainsi que la quinidine s'est révélée inefficace dans :

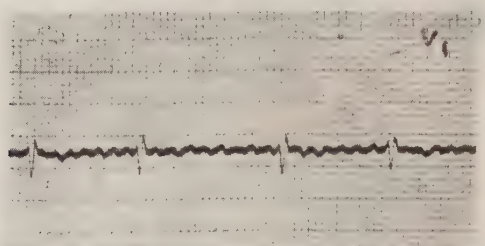
- 24 % des cas à KARTUN, AZERAD et GRUPPER ;
- 11 % des cas à BÉDARD ;
- 11 % des cas à BROUSTET et ses collaborateurs.

Il semble que le pourcentage des échecs varie de 10 % à 40 %. Les causes d'échecs sont nombreuses et nous avons déjà entrevu les principales :

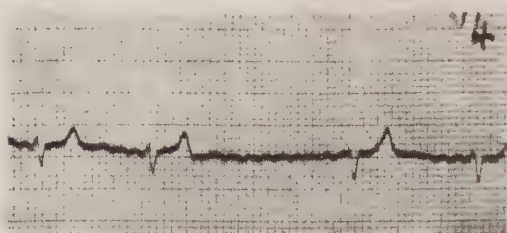
- l'étiologie de la fibrillation ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- l'ancienneté de la fibrillation ;



D

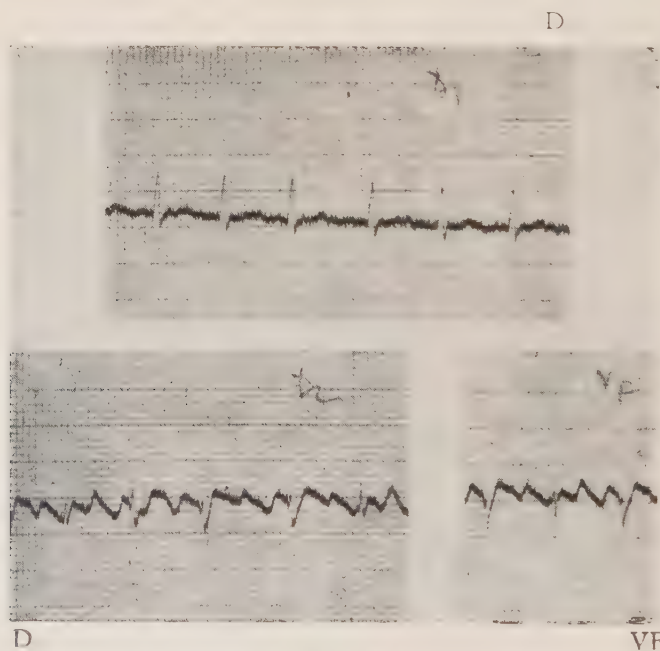


V₁

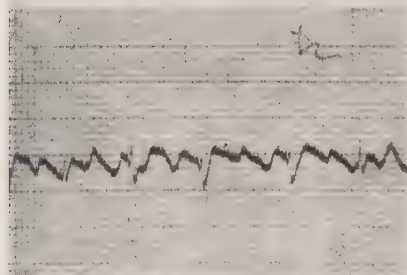


V₄

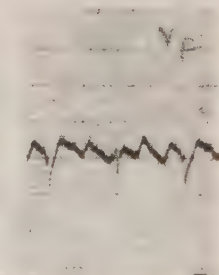
FIGURE 4



D



D



VF

FIGURE 5

et, pour certains, le produit employé ; pour d'autres, les hommes seraient plus résistants que les femmes à la quinidine ; enfin le mode de traitement n'est certainement pas étranger à ces échecs et l'importance du respect des intervalles entre les doses, l'intérêt des méthodes cumulatives visant à obtenir un niveau sanguin efficace ne sont plus à souligner. Enfin, la sensibilité du sujet à la drogue est très variable et les effets toxiques de la quinidine sont parfois assez grands pour obliger à arrêter le traitement ; les troubles digestifs et en particulier les vomissements seraient pour SOKOLOV une grande cause d'échecs.

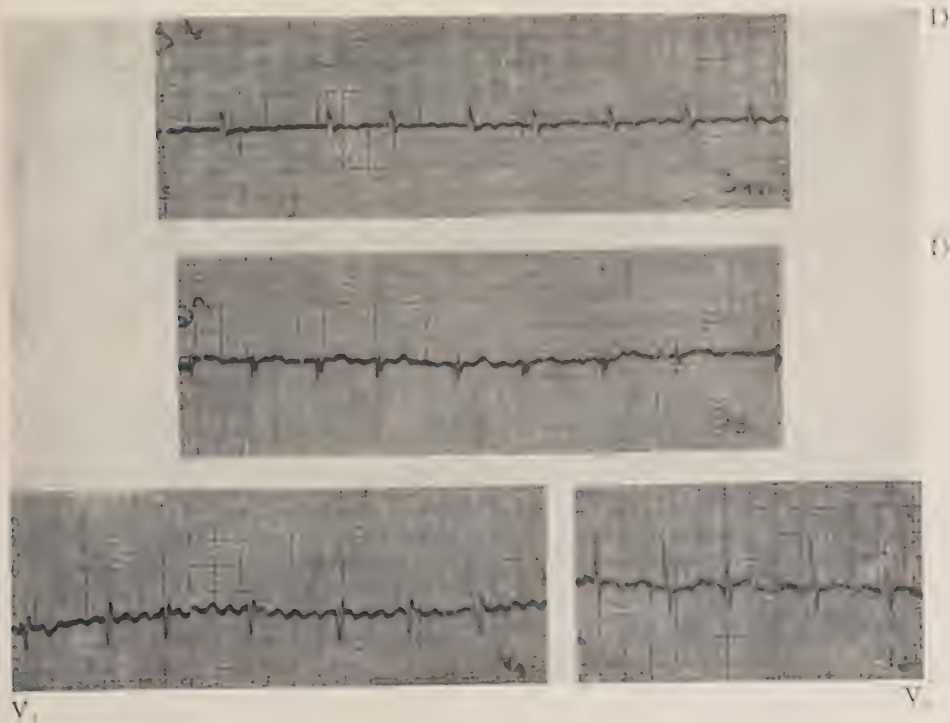


FIGURE 6

Mais en dehors de cas compliqués ou de terrain spécial, bien des fois rien ne peut expliquer la raison de l'échec, d'autant qu'une seconde cure ultérieure donnera sans plus de raison le succès espéré.

Nous emprunterons au service de M. FUMERY (cardiologue DIÉBOLD) l'observation personnelle de M. H...

Ce cas illustre un échec de la quinidine. Malade de cinquante-trois ans entré à l'hôpital fin décembre 1954 pour essoufflements récents à l'effort et en décubitus,

et palpitations irrégulières. Il travaillait il y a huit jours. A vingt et un ans, il avait déjà des palpitations.

A l'entrée, œdèmes des membres inférieurs, gros foie, râles pulmonaires. A l'E.C.G. : fibrilloflutter, extrasystolie ventriculaire (*fig. 4*).

Traitement : court traitement digitalique (XXX gouttes en trois jours), puis après disparition des troubles d'hyposystolie : Hydroquinidine, 2, puis 3, 4, 5 et 6 comprimés et, la fibrillation persistant, 8 comprimés par jour : 63 comprimés et aucune restauration du rythme sinusal, mais amélioration clinique nette (*fig. 5*).

M. H... est revenu en août, sept mois après cet échec et après traitement discontinu à la digitaline, pour dyspnée marquée permanente, oligurie, hépatomégalie douloureuse, œdèmes des membres inférieurs, pleurésie droite et toujours en tachyarythmie (*fig. 6*). Ce tableau d'insuffisance n'a pas permis une nouvelle tentative de la régularisation, mais le malade a bien bénéficié de la digitaline.

La fibrillation semble être survenue chez un artériel et avoir précipité l'évolution vers l'insuffisance cardiaque.

III. — LES INCIDENTS DU TRAITEMENT

Nous les classerons en incidents d'ordre clinique et d'ordre électrique ; nous y rangerons les accidents mineurs qui n'obligent pas systématiquement à arrêter la thérapeutique.

A) LES INCIDENTS CLINIQUES

Ils consistent essentiellement en troubles digestifs et moins souvent troubles nerveux, voire cutanés.

a) Les *troubles digestifs* consistent essentiellement en manifestations gastro-intestinales et se traduisent par des nausées et vomissements, diarrhée parfois précédée de coliques ; plus rarement les malades se plaignent de brûlures, de crampes gastriques ; les vomissements peuvent gêner considérablement le traitement qui se fait pratiquement toujours par voie orale ; parfois la persistance ou l'intensité de ces troubles, que l'on considère d'intolérance, oblige à diminuer les doses ou même à arrêter la quinidine. La fréquence des troubles digestifs est forte, comme le montrent les références suivantes :

— MAURICE et LENÈGRE	: 12,3 % des 390 traités
— KARTUN, AZERAD et GRUPPER	: 28 % des 50 »
— HOLZMAN et BROWN	: 40 %

— BROUSTET et coll.	: 23,5 %	des 34	»
— RAYNAUD et coll.	: 32,7 %	des 55	»
— BÉDARD	: 22,3 %	des 67	»
— STORSTEIN et TVETEN	: 19 %	des 74	»
— YOUNT, ROSENBLUM, Mc MILLAN	: 30 %	des 155	»

Quels sont les facteurs favorisant de ces troubles ? Leur fréquence n'est pas fonction de la concentration plasmatique en quinine pour KALMANSOHN et SAMPSON ; bien plus, pour MAURICE et LENÈGRE, ils peuvent parfois disparaître par augmentation des doses ; P.N. DESCHAMPS remarquait que la diarrhée pouvait survenir à des doses minimales et s'arrêter à des doses plus fortes ; pour KARTUN, AZERAD et GRUPPER, ils surviennent en général avec des doses fortes, de plus de 2 grammes par jour ; c'est aussi l'avis de COBLENTZ, de RAYNAUD et ses collaborateurs, de GOLDMAN ; SOKOLOW a montré qu'ils coïncident en général avec une concentration sanguine de 9 à 10 mg par litre, donc efficace ; YOUNT également ; l'intensité des troubles obligea cet auteur à arrêter le traitement 2 fois sur 34 cas, FLEISCHMAN 3 fois sur 34 cas également, GOLDMAN 2 fois sur 80 cas ; une diarrhée profuse, survenant pourtant avec des doses minimales, obligea à arrêter la quinine 2 fois sur 28 cas, après 2 g en trois jours et 2,80 g en cinq jours pour P.N. DESCHAMPS.

En fait, si ces troubles digestifs sont monnaie courante au cours du traitement par la quinine, ils ne sont qu'exceptionnellement graves et ne doivent surtout *pas faire stopper un traitement* peut-être proche de son but, surtout s'ils surviennent pour de fortes doses donnant des niveaux efficaces ; on pourra seulement proposer une *diminution momentanée* de la posologie plutôt qu'une augmentation ; ce n'est qu'en cas de troubles importants persistant depuis plus de deux jours, ou de diarrhée profuse, voire de vomissements incoercibles, qu'il sera sage d'arrêter la cure, quitte à reprendre moins fort après (GOLDMAN) ; devant des troubles d'intensité moyenne, il paraît utile à BROUSTET et ses collaborateurs de *changer de sel de quinine* ; KARTUN, AZERAD et GRUPPER estiment la dihydroquinidine mieux supportée ; RAYNAUD et ses collaborateurs suggèrent d'utiliser le *Largactil* pour améliorer la tolérance digestive ; enfin un autre moyen a été proposé justement pour parer à la sensibilité digestive, c'est d'utiliser une autre voie d'administration, en particulier la *voie intra-musculaire*.

En tous cas, on utilisera les traitements habituels, surtout anti-émétiques et anti-diarrhéiques ; il sera toujours bon de prévenir le malade de la possibilité de ces troubles, de le rassurer sur leur bénignité habituelle, hors de proportion avec la gravité de l'arythmie complète.

GOLD pense que les symptômes gastro-intestinaux sont habituellement dus à une action d'*irritation locale*.

b) Les *troubles nerveux et sensoriels* entrent dans le cadre des effets groupés sous le nom de « cinchonisme » (la quinidine étant extraite de l'écorce de Cinchona). Ce sont les troubles vestibulaires et labyrinthiques avec *troubles de l'audition*, hypoacousie, tintements d'oreille, des vertiges avec céphalées, *étourdissements*, torpeur, tremblements, et des *troubles visuels* : vision brouillée, diplopie surtout : parfois de fortes sueurs ; à un degré accentué, il y a une véritable ivresse quinidinique. Sauf en cas d'ivresse accentuée, les auteurs sont d'accord pour ne pas arrêter la quinidine, mais la diminuer seulement, d'autant que GOLD a rencontré parfois de légers troubles visuels ou auditifs au début du traitement, troubles qui s'apaisaient avec la poursuite de la thérapeutique ; la plupart pensent avec lui que la sensibilité sensorielle et nerveuse est très variable d'un sujet à l'autre.

La proportion de ces incidents est de :

- 3,9 % pour LENÈGRE et MAURICE ;
- 10,4 % pour BÉDARD ;
- 15 % pour YOUNT et ses collaborateurs.

c) Les *troubles cutanés* sont parfois assez intenses pour obliger à arrêter le traitement. Ce fut le cas de LENÈGRE et MAURICE devant une éruption maculo-papuleuse généralisée avec cuti-réaction positive à la quinidine.

KARTUN et ses collaborateurs ont observé une éruption séborrhéique de la face ; PHILLIPS et LÉVINE, un rash maculo-érythémateux sur 47 traitements ; BÉDARD, un rash scarlatiniforme le troisième jour d'un traitement ; donc, troubles de forme variée manifestant une intolérance en général modérée.

Enfin, on a signalé des idiosyncrasies à la quinidine, incidents d'intolérance grave (BÉDARD, LEFF et HOWE) à type de réactions fébriles, éruptions diverses, urticaire, même du purpura thrombopénique, voire de l'asthme chez des malades allergiques à la quinidine ; ces faits sont exceptionnels et impliquent l'arrêt immédiat du traitement.

Perspective très favorable à la quinidine si l'on en croit GOLD : il n'y a jamais de susceptibilité acquise ou intolérance à la quinidine, avec un emploi prolongé.

En résumé, ces incidents cliniques, peu graves, responsables pour MC MILLAN de petits malaises dans 54 % des cas, nécessitent rarement l'arrêt de la quinidine.

B) LES INCIDENTS D'ORDRE ELECTRIQUE

Ils consistent essentiellement en extrasystoles, flutter et anomalies de l'espace QRS.

a) La survenue d'extrasystoles est relativement fréquente au cours du traitement quinidinique : 12 bigéminées ou en salves (LENÈGRE). Elles semblent apparaître pour de fortes doses toxiques et nécessitent la diminution ou l'arrêt total de la quinidine selon leur type.

Pour RAYNAUD et ses collaborateurs, d'abord banales, puis polymorphes, souvent bigéminées, une diminution des doses les fait souvent disparaître, mais un arrêt total s'impose devant un bigéminisme qui peut être transitoire mais peut aussi préluder à une arythmie sinu-sale et à une mort brutale.

Elles surviennent souvent par salves, pour COBLENTZ, BROUSTET et ses collaborateurs ; ces derniers auteurs ont décidé l'arrêt d'une cure pour des extrasystoles ventriculaires en salves avec des troubles de la conduction intraventriculaire, après une dose de 2,40 g pendant dix jours, et le malade est ensuite retourné à son état initial.

Elles semblent témoigner d'une intolérance du myocarde. STORSTEIN arrête le traitement devant des extrasystoles ventriculaires.

b) L'apparition d'un flutter auriculaire intermédiaire est de constatation habituelle au cours du traitement des fibrillations auriculaires, de l'avis de SOKOLOW, MAURICE et LENÈGRE, COBLENTZ et FLEISCHMAN, PHILLIPS et LÉVINE ; FLEISCHMAN se demande même si le stade de flutter n'est pas constant mais transitoire, raison pour laquelle il n'est pas toujours observé.

MAURICE et LENÈGRE en constatent 59 passagers sur 390 cas traités. GOLDMAN en trouve 52 fois sur 80 cas traités. PHILLIPS et LÉVINE, 10 fois sur 47 cas traités.

Il pose un problème thérapeutique, car COBLENTZ fait remarquer que le rythme ventriculaire s'accélère alors souvent. Les avis sont partagés : les uns proposent de poursuivre seule la quinidine ; d'autres, plus nombreux, suggèrent d'y associer la digitaline, mais la quinidine doit être continuée ; et GOLDMAN note que sur 26 malades ayant poursuivi la quinidine seule malgré la présence d'un flutter, tous sont revenus au rythme sinusal ; d'autre part, l'on sait que la digitaline favorise la fibrillation, et, pour certains, l'association des deux produits serait dangereuse.

c) L'allongement de l'espace QRS est, pour tous, une perspective de danger ; il survient en général avec des doses élevées de quini-

dine, et pour SOKOLOW cette possibilité se voit lorsque la concentration sanguine dépasse 7 mg par litre ; un élargissement de plus de 25 % par rapport à l'état antérieur est, pour GOLDMAN, STORSTEIN et TVETEN, un impératif d'arrêt immédiat du traitement, pour GOLD et SOKOLOW une indication de la plus grande prudence : ces derniers arrêtent la quinidine si l'accroissement est de 50 %.

Il y a là, pour GOLD, un symptôme de sévère intoxication du myocarde et un signe précurseur de fibrillation ventriculaire.

Ces incidents électriques sont donc plus péjoratifs.

Signalons aussi, avec CARLOTTI, la possibilité d'anomalies de température.

IV. — LES ACCIDENTS DU TRAITEMENT

Nous entendrons par là ceux qui mettent en jeu la vie même des malades traités ; ce sont eux qui déterminent dans le corps médical l'appréhension au départ de la décision thérapeutique, crainte constante d'un accident brutal ; et l'on conçoit la position difficile du praticien qui a rassuré au début le malade et sa famille sur l'innocuité de la cure et qui se trouve obligé de constater un jour la mort subite du patient, parfois après un succès, si l'on considère la restauration d'un rythme sinusal comme tel ; crainte également de ne pas encore toujours saisir les causes de ces accidents brutaux et inopinés, donc de ne pouvoir les prévenir. Aussi analyserons-nous les divers accidents signalés et tenterons-nous ensuite de rapporter les facteurs communs susceptibles d'éclairer les mystères d'accidents souvent imprévisibles.

Nous étudierons d'abord brièvement les accidents dont on sait en partie les raisons, c'est-à-dire les convulsions, les hypotensions brutales, les troubles du rythme, puis les syncopes ; nous nous attachons plus longuement au problème des redoutables embolies et des morts subites.

A) LES CONVULSIONS

Peu d'auteurs en rapportent. PHILLIPS et LÉVINE citent un cas de collapsus avec convulsions sur 84 cas étudiés ; GOLD également. Or, nous avons vu l'action de la quinidine sur le système nerveux central, déterminant souvent des convulsions chez l'animal, mais avec des

doses fortes rarement atteintes chez l'homme, et GOLD pense qu'il y a deux raisons à ce phénomène :

— soit excitation primaire du S.N.C. et des centres respiratoires bulbaires, puis dépression ;

— soit surtout la pause systolique cardiaque survenant au cours de la *restauration d'un rythme normal*.

On peut penser qu'un collapsus peut s'accompagner de convulsions. Elles témoignent en tous cas d'une intoxication dangereuse.

B) LES TROUBLES RESPIRATOIRES

Des troubles respiratoires peuvent s'observer. LIAN pensait qu'il s'agissait de paralysie respiratoire. P.N. DESCHAMPS estimait les accidents bulbaires rares mais très graves, entraînant troubles respiratoires et collapsus, et proposait une théorie réflexe, d'inhibition du vague, et une théorie embolique, comme MACKENZIE ; et si YOUNT et ses collaborateurs n'en signalent pas, WEISSMAN pense qu'un surdosage peut déterminer une paralysie du centre respiratoire, avec mort subite.

C) LES HYPOTENSIONS

Nous avons vu l'action expérimentale de la quinidine sur ce fait et en clinique des hypotensions ont été souvent signalées : BÉDARD en a trouvé, GOLDMAN également, SOKOLOW aussi ; cet auteur estime que les chutes de tension de 10 à 20 mmHg ne sont pas rares, même après administration orale, mais elles surviennent en général seulement après de fortes doses et plus souvent après administration parentérale.

La prudence exige, pour la plupart, un arrêt de la quinidine, que l'on pourra reprendre à doses plus faibles quand la tension sera revenue à son chiffre antérieur.

D) LES ACCIDENTS LIPOTHYMIQUES

Les accidents de type lipothymique sont fréquents dans la littérature.

KARTUN, AZERAD et GRUPPER ont constaté des crises lipothymiques d'apparition brutale, avec *chute tensionnelle*, et tachycardie à 140 chez 4 malades sur 50 traités, dont une fois au moment de la régularisation. Ils ont interrompu chaque fois la cure. Fréquentes pour RAYNAUD et ses collaborateurs qui les ont trouvées plus impres-

sionnantes que graves et n'ont pas arrêté la quinidine, ils les attribuaient à son action dépressive.

E) LES SYNCOPES

Les accidents plus sévères sont incontestablement les syncopes.

Pour RAYNAUD et ses collaborateurs, ce sont des syncopes à « l'emporte-pièce » survenant avant ou après régularisation : 3 cas sur 55 dont une précéda de trois jours une mort subite après restauration. STORSTEIN et TVETEN en signalent 1 cas sur 74, à la restauration. P.N. DESCHAMPS en signalait une après seulement 1.60 g. MAURICE et LENÈGRE signalent dans 5 cas sur 390 des syncopes, dont l'une à la restauration, 3 après restauration, de type Adams-Stokes avec pause cardiaque, en général avec des doses élevées de quinidine, 1.56 g par jour en moyenne, mais une fois après 0.60 g. SOKOLOW, KARTUN et ses collaborateurs donnent de 2.6 à 8 % de syncopes.

Dans tous les cas, le traitement est immédiatement stoppé ; les troubles de conduction sont souvent en cause.

F) LES TROUBLES ELECTRIQUES

Les troubles graves électriques sont relativement fréquents au cours du traitement par la quinidine ; là encore, on sait que ce produit peut être responsable de *troubles de la conduction et de l'excitabilité*. MAURICE et LENÈGRE ont vu un bloc auriculo-ventriculaire complet et un décès brutal par tachycardie ventriculaire ; FLEISCHMAN, un bloc cardiaque au deuxième jour de la cure ; GOLDMAN, une dissociation auriculo-ventriculaire ; STORSTEIN, plusieurs. Mais plus alarmantes sont les redoutables tachycardies ventriculaires bientôt suivies de fibrillation ventriculaire dont on sait le pronostic. KARTUN et ses collaborateurs ont eu un décès par tachycardie ventriculaire après deux jours et 1.80 g en tout. RAYNAUD et ses collaborateurs, également, ont eu à déplorer un décès par tachycardie ventriculaire.

On retrouve le plus souvent la présence de troubles de la conduction intraventriculaire auparavant, des blocs de branche complets ou incomplets.

CARLOTTI estime que la tachycardie ventriculaire se voit surtout chez les sujets digitalisés.

GOLDMAN a observé un rythme nodal auriculo-ventriculaire 6 fois sur 80, à des doses supérieures à celles où l'on voit en général une restauration.

Dans tous les cas : dissociations, tachycardies ventriculaires ou autres troubles du rythme ventriculaire, il convient toujours d'interrompre le traitement s'il en est encore temps ; notons que c'est précisément dans les tachycardies ventriculaires que certains auteurs, comme CARLOTTI, ont proposé, en désespoir de cause, de faire la quinidine par voie intraveineuse.

G) LES EMBOLIES AU COURS DU TRAITEMENT

Nous étudierons leur fréquence, leurs caractères cliniques, leurs causes dans la mesure de nos connaissances actuelles, leur date d'apparition et leur pathogénie.

1. LEUR FRÉQUENCE

Elle est diversement appréciée par les auteurs, mais bien rares sont ceux qui n'en ont pas observé au cours du traitement par la quinidine dans les fibrillations auriculaires. Nous verrons plus loin que ces embolies sont souvent dénommées embolies de « régularisation ». Elles compliquent les statistiques dans un ordre de 2 à 5 % en moyenne. Voici quelques références :

— MAURICE et LENÈGRE	: 2,3 %
— VIKO, MARVIN et WHITE	: 3,1 %
— HALL	: 5,7 %
— BÉDARD	: 4,4 %
— GOLDMAN	: 3,7 %
— STORSTEIN et TVETEN	: 2,7 %
— RAYNAUD et ses coll.	: 12,7 %

YOUNT et ses collaborateurs signalent seulement 2 embolies sur 119 régularisations.

Encore faut-il préciser que RAYNAUD et ses collaborateurs traitaient surtout des mitraux thrombo-emboliques et que 2 des 7 embolies ne furent pas de régularisation.

La liste ci-dessus a d'autant plus de valeur que la plupart des malades étaient soumis également à un traitement anticoagulant ; d'autres, comme BROUSTET et ses collaborateurs, n'ont eu à déplorer aucune embolie pendant leurs traitements, ce qui est exceptionnel. Nous ajouterons que si ces chiffres paraissent impressionnants, il n'est que de s'en rapporter au chapitre des complications des fibrillations auriculaires pour se rendre compte qu'ils sont infiniment moins élevés que dans l'évolution spontanée de la fibrillation où 16 à 20 % des patients ont à faire les frais d'une ou plusieurs embolies, et qu'ils

ne doivent donc pas être invoqués comme un argument en faveur de l'abstention thérapeutique.

2. LEURS CARACTÈRES CLINIQUES

Ils ne semblent pas avoir d'individualité propre et sont identiques à ceux qui surviennent au cours des fibrillations non traitées. Les embolies pulmonaires paraissent un peu moins fréquentes que l'ensemble des embolies de la grande circulation, atteignant les membres, le cerveau, les reins, voire la rate, le mésentère.

3. FACTEURS ÉTIOLOGIQUES DES EMBOLIES AU COURS DU TRAITEMENT

1) *En fonction de l'étiologie de la fibrillation elle-même :*

MAURICE et LENÈGRE, sur 6 embolies de régularisation, notent :

- 4 fois la présence d'une cardiopathie mitrale ;
- 1 fois la présence d'une cardiopathie artérielle ;
- 1 fois la présence d'un cas idiopathique.

RAYNAUD et ses collaborateurs notent 7 embolies car ils ont traité près d'une fois sur deux des mitraux thrombo-emboliques. Pour GOLDMAN, l'embolie survint chez un rhumatisant et 2 artérioscléreux. LÉVY constata une embolie chez un rhumatisant. KARTUN et AZERAD trouvèrent une embolie chez un mitro-aortique.

— *Conclusion* : l'embolie semble survenir surtout sur un terrain de cardiopathie rhumatismale.

2) *En fonction de l'ancienneté de la fibrillation :*

Pour MAURICE et LENÈGRE, elle fut très variable, allant de 1 mois à quatre ans. Pour MOUQUIN, « il faut certainement faire jouer un rôle à l'ancienneté du trouble du rythme ». De même pour VIKO. MARVIN, WHITE, la fibrillation est de longue date. Mc GOON reconnaît que la thrombose auriculaire est d'autant plus fréquente que l'arythmie est plus ancienne.

Mais, pour RAYNAUD et ses collaborateurs, il faut autant se méfier des fibrillations récentes que des anciennes, car le caillot est alors mal adhérent. De même pour COBLENTZ : la thrombose est bien plus emboligène lorsqu'elle est récente que lorsqu'elle est ancienne, bien organisée et peu friable.

— *En conclusion*, certes, l'ancienneté est importante, mais les cas récents peuvent également être dangereux.

3) *En fonction des antécédents emboliques :*

MAURICE et LENÈGRE ont constaté une embolie de régularisation chez 2 patients sur 6, soit plus de 30 %, qui avaient eu des antécédents emboliques alors que seulement 8,9 % de l'ensemble en avaient présenté. Pour GOLDMAN, 1 fois sur 3 embolies de régularisation il y avait des antécédents emboliques. Pour STORSTEIN et TVETEN, aucun antécédent embolique sur 2 cas. Pour YOUNT, ROSENBLUM et M. MILLAN, il y eut 2 embolies chez des sujets traités mais non restaurés sur 33 cas avec antécédents. ASKEY a trouvé sur ses 2 malades emboliques, non régularisés, chaque fois des antécédents emboliques. RAYNAUD et ses collaborateurs traitèrent près de 50 % de thrombo-emboliques et constatèrent 5 embolies de régularisation et 2 embolies de non régularisation pour l'ensemble des cas : ce qui montre un chiffre relativement important.

— *Conclusion* : ce facteur paraît essentiel pour la détermination d'embolies au cours du traitement.

4) *Rôle de l'insuffisance cardiaque :*

Il est logique de penser que ce rôle est certain puisque l'insuffisance engendre la stase et que la stase favorise la thrombose. Il a été peu étudié dans la littérature. Cependant VIKO, MARVIN et WHITE ont constaté que le seul cas d'embolie survenu sur les 75 traités présentait de l'insuffisance cardiaque. Et GOLD admet : « Ceux qui font de l'insuffisance congestive sont particulièrement susceptibles de voir se former des thrombi ».

5) *Rôle de la coagulabilité du sang :*

Il n'est pas absolu puisque ASKEY constata chez une malade traitée pour des embolies pulmonaires, et qui avait eu un traitement anti-coagulant pendant sept mois ayant amené un taux de prothrombine à 30 % pendant trois semaines, la survenue d'une nouvelle embolie pulmonaire, malgré un taux de prothrombine de 40 %. De même RAYNAUD et ses collaborateurs constatèrent une embolie pulmonaire au cinquième jour, malgré une hypocoagulabilité nette et également une mort par embolie pulmonaire chez un sujet qui n'avait pas eu de traitement anti-coagulant, car il se trouvait en hypocoagulabilité spontanée. MAURICE et LENÈGRE, par contre, ne constatèrent récemment qu'une seule embolie avec le traitement anticoagulant et encore s'agissait-il d'une embolie devant une hypocoagulabilité instable, et 5 sans celui-ci.

Mais les auteurs anciens, comme VIKO et ses collaborateurs, ont constaté 3 % d'embolies sous traitements, contre 16 % chez les sujets non traités ; de même pour ASKEY, les chiffres respectifs sont de 4 %

et 16 % : or celui-ci soumit aux anticoagulants ses malades : et si BROUSTET n'eut aucune embolie à déplorer chez ses sujets hypo-coagulés, RAYNAUD et ses collaborateurs en eurent 3 chez les sujets soumis aux anticoagulants et 2 chez les autres, sur 55 cas traités, dont 26 mitraux thrombo-emboliques.

GOLDMAN (3,7 %), STORSTEIN et TVETEN (2,7 %) avaient institué le traitement anticoagulant préalable.

— *En conclusion*, on peut s'étonner que le traitement anticoagulant n'ait pas amené une plus complète disparition des embolies, mais les modalités de ce traitement varient beaucoup avec les auteurs et ne sont pas toujours bien codifiées ; il apparaît même à certains qu'il n'y a guère moins d'embolies qu'autrefois malgré l'appoint satisfaisant des anticoagulants : en fait cette suggestion ne tient pas si l'on se rappelle qu'avant les traitements anticoagulants actuels on ne traitait guère les fibrillations ayant eu des antécédents emboliques.

6) *Enfin, dans un nombre non négligeable de cas, on ne retrouve aucune raison particulière de voir survenir une embolie :*

Ainsi, MAURICE et LENÈGRE ne trouvèrent aucun antécédent embolique dans 4 cas ; une fois il s'agissait d'une fibrillation idiopathique. Dans le même cas, PHILLIPS et LÉVINE ont vu une hémiparésie gauche quarante-huit heures après restauration, sans raison particulière.

4. LEUR DATE D'APPARITION

Nous allons voir qu'elles surviennent lors de la restauration du rythme sinusal ou les jours qui suivent, dans la grosse majorité, justifiant bien leur qualification de « régularisation ».

En effet, dès 1921, MACKENZIE avait déjà prédit l'apparition d'embolies lors de régularisations de rythme, puis VIKO, MARVIN et WHITE, LEWIS, HALL, ASKEY et beaucoup d'autres s'attachèrent à cette question.

Plus récemment, MAURICE et LENÈGRE ont constaté que les embolies étaient survenues chez leurs malades : 4 fois sur 6 le jour même de la régularisation et dans les 2 autres cas le deuxième et le quatrième jour après le retour au rythme sinusal.

GOLDMAN a précisé qu'il a trouvé 3 embolies sur 80 cas : nous voudrions les rapporter :

- la première, six heures après régularisation et deux jours seulement de quinidine, sous forme d'un infarctus pulmonaire ;
- une nouvelle fibrillation fut convertie douze jours après sans d'autres embolies et son rythme était normal neuf mois après ;

- la seconde survient quatre heures après régularisation, donnant une aphasie motrice isolée régressive, donc cérébrale ;
- la troisième, quelques heures après restauration du rythme sinusal, cérébrale également avec hémiplegie gauche alors que la quinidine était arrêtée.

Notons que ces trois malades avaient vu leur traitement anticoagulant débiter quatorze jours avant la quinidine.

Les 2 embolies que STORSTEIN et TVETEN constatèrent survinrent l'une peu après restauration, avec hémianopsie gauche homonyme, et l'autre cinq jours après avec hémiplegie gauche.

KARTUN, AZERAD et GRUPPER signalent un décès par embolie cérébrale quatre jours après régularisation.

PHILLIPS et LÉVINE, une hémiparésie gauche quarante-huit heures après restauration du rythme sinusal.

RAYNAUD et ses collaborateurs ont eu 5 embolies de régularisation dont 3 pulmonaires et 2 mortelles : l'une pulmonaire également et l'autre cérébrale par coma hémiplegique.

On peut en déduire que le délai d'apparition le plus probable varie du jour même de la restauration aux huit jours suivants, et que par conséquent le traitement anticoagulant doit être prolongé au moins pendant ces huit jours bien qu'il ne mette pas à l'abri de toute surprise. Il va de soi qu'une surveillance aussi vigilante du sang et du patient qu'avant réduction doit être de rigueur.

5. LA PATHOGÉNIE DE CES EMBOLIES

Nous venons de relever que la plupart des embolies surviennent, au cours du traitement, lors de la restauration du rythme sinusal ; cette particularité a été à l'origine d'une théorie mécanique de ces accidents.

En effet, comme l'a écrit MOUQUIN, il est certain que la fibrillation auriculaire, et à un moindre degré le flutter, en diminuant le brassage du sang dans l'oreillette, favorisent les thromboses auriculaires. Quand l'oreillette reprend son rythme normal, les contractions auriculaires tendent à détacher les caillots éventuellement formés qui émigrent alors dans le torrent circulatoire sous forme d'emboli ; dans le cas du flutter traité par digitatine, le mécanisme serait le même.

Par ailleurs, il semble que la quinidine diminue la contractilité du seul ventricule.

LEWIS a écrit que « si la fibrillation prédispose à la formation de caillots, le mécanisme auriculaire normal favorise le détachement de ceux-ci ».

Quant à LÉVINE, il pense que le siège de l'embolus dans l'extrême fond de l'auricule ou sa petite taille retarderait la projection du caillot.

GOLD reprend cette théorie mécanique, pensant qu'il y a embolie parce que les caillots ne sont pas suffisamment adhérents à la paroi, quand l'oreillette commence soudainement à se contracter avec force ; et donc, la cause du caillot serait la fibrillation elle-même et la cause de l'embolie la restauration du rythme sinusal ; de même, à l'opposé, la restauration peut mettre un terme à de petites pluies d'embolies par amélioration de la circulation dans la chambre auriculaire, amélioration qui diminue la tendance à la thrombose ; il est difficile de prévoir les caractères du thrombus, éminemment variables.

Et si MACKENZIE avait prédit ces embolies lors de la restauration ASKEY souligne que ce danger n'est que transitoire.

On n'est par ailleurs pas sûr du rôle de la *digitaline* sur la formation des caillots et de son effet anti-héparinique : FACQUET, HUSSON et DUCROT pensent que la digitale est souvent accusée à tort ; par ailleurs, J. LENÈGRE, L. TATIBOUET et P. PANIS ont montré à propos des hémiplegies des mitraux que les embolies périphériques survenaient souvent chez des malades non digitalisés ; par contre, l'association diurétiques mercuriels et digitaline donnerait une hypercoagulabilité aux tests de tolérance *in vitro*.

Notons que pour KATZ, le *primum movens* de l'embolie, fréquente à la restauration, serait la fibrillation ventriculaire ou souvent l'asystolie ; ce serait donc un effet toxique de la quinidine.

Enfin, pour ASKEY, les thrombo-embolies survenant malgré la thérapeutique anticoagulante seraient dues soit à un taux de prothrombine non maintenu à un niveau efficace, soit à partir de caillots présents avant le traitement au dicoumarol, ou à la formation, malgré un taux de prothrombine efficace, de caillots intracardiaques, peut-être, par un taux trop élevé d'antithrombine sanguine.

H) LA MORT SUBITE

La mort subite est l'éventualité la plus redoutée par les cardiologues lorsqu'ils instituent un traitement de fibrillation auriculaire par la quinidine. Ils savent en effet que la restauration d'un rythme sinusal n'est pas la garantie d'un succès total, et qu'une fin brutale et imprévisible peut anéantir les illusions de la famille et les espérances du médecin.

Entendons par mort subite, celle qui survient sans signes prémonitoires, chez un sujet traité, défibrillé ou non.

a) FRÉQUENCE

Cette éventualité n'est pas exceptionnelle, quoiqu'en pensent certains, comme COBLENTZ ; et rares sont les auteurs dont les statistiques ne sont pas grevées de ces cas de morts subites.

Ainsi pour ASKEY et CHERRY, elles surviendraient dans 1,8 à 4 % des cas environ.

Pour DEGRAFF, elles seraient de l'ordre de 2,5 %, et plus fréquentes pour CAMPBELL et PARKINSON, puisqu'elles atteindraient le chiffre impressionnant de 4 % : c'est-à-dire qu'un malade sur 25 paiera sa dette au traitement.

Nous avons essayé, dans les paragraphes suivants, d'analyser les facteurs étiologiques de ces morts subites au cours du traitement des fibrillations auriculaires par la quinidine.

En fonction du sexe :

	Femmes	Hommes
SOKOLOW	1	
GOLDMAN		1
MC MILLAN		1*, 1, 1
BURWELL et DIEUAIDE	1	
PARKINSON et CAMPBELL	1	
SMITH et BOLAND	1	1, 1
MAYNARD	1	
JAMIESON	1*	1, 1*, 1
BERMAN et BLUMENTHAL	1*	1, 1*, 1*, 1*
LEVY	1	
KOHN et LEVINE	1 (en rechute)	1
WOLFF et WHITE	1 (en rechute)	
SMITH et CLARK	1*	
	11 (dont 3*)	14 (dont 5*)

Nota : * signifie sans régularisation.

Malgré la fréquence un peu supérieure chez les hommes, il ne semble pas que le sexe ait une grosse importance étiologique.

En fonction de l'âge :

BURWELL a relevé une mort subite à	22 ans
PARKINSON	» 53 ans
SMITH et BOLAND	» 45 ans, 53 ans, 57 ans
MAYNARD	» âge moyen
JAMIESON	» 29 ans*, 50 ans, 60 ans*, 70 ans
BERMAN et BLUMENTHAL	» 71 ans, 54 ans, 80 ans*, 60 ans*, 67 ans*
LEVY	» 49 ans*
KOHN et LEVINE	» 44 ans, 20 ans
WOLFF et WHITE	» 46 ans*
SMITH et CLARK	» 22 ans*
MAURICE et LENÈGRE	» âge moyen de 50,5 ans (50 à 66)
GOLDMAN	» 52 ans*
BÉDARD	» 44 ans et 52 ans
MC MILLAN	» 40 ans*, 72 ans, 61 ans

Nota : * signifie sans régularisation.

Ce qui représente un âge moyen total de 50,8 ans ; pour les sujets « régularisés » : 51,1 ans ; pour les sujets non « régularisés » : 50,5 ans. Les extrêmes vont de 20 ans à 80 ans.

En bref, la mort subite paraît survenir aux environs de 50 ans avec prédilection ; il est vrai que cet âge est le plus fréquent dans les essais de traitement.

En fonction de l'ancienneté de la fibrillation :

BURWELL et DIEUAIDE ont noté	11 ans
PARKINSON et CAMPBELL	» 7 ans
SMITH et BOLAND	» 6 semaines, 6 mois
JAMIESON	» 1 an, 1 an*
BERMAN et BLUMENTHAL	» 1 an, 3 ans*, 15 jours*, 6 mois*
KOHN et LEVINE	» 10 mois*, 1 an 1/2
WOLFF et WHITE	» 4 ans et 2 mois*
SMITH et CLARK	» 1 mois*

Nota : * signifie sans régularisation.

Ce qui représente une fibrillation durant depuis 27,1 mois en moyenne et une ancienneté de :

- 6 mois : est retrouvée 5 fois sur 14 ;
- 6 mois à 1 an : 4 fois sur 14 ;
- plus de 1 an : 5 fois sur 14.

Par ailleurs, la moyenne est de 37,7 mois quand la mort subite survient après régularisation, et de 16,5 mois quand la mort subite survient sans restauration, sous l'influence du traitement.

Ce facteur d'ancienneté semble avoir été peu étudié par les auteurs modernes, mais ASKEY ne voyait pas de rapport, ce qui concorde à peu près avec le tableau ci-dessus où l'on constate une durée variable mais en général excédant 2 ans.

b) L'ÉTIOLOGIE DE LA FIBRILLATION

Elle paraît jouer un rôle. Les auteurs ont constaté, dans les cas de mort subite, les étiologies suivantes :

BURWELL et DIEUAIDE	R.M.
SMITH et BOLAND	1° endocardite rhumatismale
	2° sclérose coronaire, hypertension
	3° goitre toxique, hypertension
JAMIESON	1 R.M., 1 aortite spécifique, 1 hypertension
BERMAN et BLUMENTHAL	1 coronaire, 1 hypertension*, 1 coronaire*
LEVY	1 rhumatisant*
KOHN et LEVINE	1 R.M.*, 1 R.M.
WOLFF et WHITE	1 hypertension
SMITH et CLARK	1 mitrale*
MC MILLAN	1 R.M.*
MAURICE et LENÈGRE	4 fois rhumatismale, 3 fois dégénérative
RAYNAUD	1 infarctus du myocarde + bloc de branche gauche, 1 R.M., 1 R.M., 1 cœur sénile
FLEISCHMAN	1 R.M.
DESCHAMPS	1 rhumatisme, 1 aortite*
SOKOLOW	1 R.M.*
GOLDMAN	1 R.M.*
BÉDARD	1 artériosclérose, 1 artériosclérose, 1 R.M.
KARTUN	1 mitro-aortique
ASKEY	aucune corrélation entre étiologie de fibrillation et mort subite.

Nota : * signifie sans régularisation.

En conclusion, sur 39 étiologies précisées, nous retrouvons :

- 20 causes rhumatismales, soit plus de 50 %, dont 19 mitrales ;
- 15 causes dégénératives, dont 4 coronariennes (35 %) ;
- 1 thyroétoxicose ;
- 1 aortite spécifique ;
- et enfin 2 étiologies inconnues.

Il nous paraît significatif que les mitraux soient plus menacés par la mort subite et que la mort subite survienne plus souvent chez un sujet dont le cœur était lésé.

c) LA PRÉSENCE DE DIGITALINE

Elle a été envisagée ici :

BURWELL et DIEUAIDE	la notent	1 fois sur	1
VIKO, MARVIN et WHITE		1 »	2
SMITH et BOLAND		1 »	3
MAYNARD		1 »	1
JAMIESON		2 »	4
BERMAN et BLUMENTHAL		5 »	5
LEVY		1 »	1
KOHN et LEVINE		1 »	2
WOLFF et WHITE		1 »	1
SMITH et CLARK		1 »	1
DESCHAMPS		0 »	2

MAURICE et LENÈGRÉ : la digitalisation n'est jamais forte : 5 jours, ou 7,2 mg en moyenne contre 2,86 mg pour l'ensemble.

En conclusion, la digitaline était donnée 15 fois sur 23 cas de mort subite ; mais la tendance actuelle, de LENÈGRE par exemple, serait de minimiser ce facteur ; ASKEY lui-même, qui a rapporté ce tableau, ne lui attribuait aucune importance.

d) LE RÔLE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Il paraît indéniable :

VIKO et WHITE	la rencontrent	2 fois sur	2 morts subites
BURWELL et DIEUAIDE		1 »	1 »
PARKINSON et CAMPBELL		2 »	2 »
JAMIESON		4 »	4 »
SMITH et BOLAND		2 »	3 »
MAYNARD		1 »	1 »
LEVY		1 »	1 »
LENÈGRE et MAURICE		6 »	7 »

BERMAN et BLUMENTHAL	2	»	5	»
DESCHAMPS	1			
GOLDMAN	1			
BÉDARD	1	»	3	»
Mc MILLAN	1			

ASKEY :

— 11 morts subites sur 275 en insuf. = 4 % ;

— 10 morts subites sur 564 sans insuf. = 1,8 %.

En conclusion, nous trouvons 36 morts subites en insuffisance cardiaque et 17 sans insuffisance cardiaque, et ce facteur nous paraît incontestablement néfaste.

e) LA CARDIOMÉGALIE

Ce facteur est peu recherché. LENÈGRE et MAURICE notent un gros cœur 7 fois sur 7 ; BURWELL, 1 cas aussi insuffisant.

Mais l'on sait l'influence défavorable d'un gros cœur chez un mitral en fibrillation auriculaire.

f) L'INFLUENCE DES DOSES

La plupart des auteurs trouvent une dose importante avant la mort subite : c'est le cas de LENÈGRE et MAURICE qui trouvent dans les vingt-quatre heures avant la mort des doses quotidiennes maxima variant de 1,50 g à 3 g et des doses totales de 2,40 g à 12,90 g, en moyenne 7 g.

WEISSMAN pense que la mort subite est due également à un surdosage.

SOKOLOW a vu 1 mort subite à la suite d'une injection unique intramusculaire de 1,60 g de quinidine.

P.N. DESCHAMPS avait noté 1 mort subite après 2,80 g en quatre jours et restauration, et 1 autre après 5,40 g en six jours sans restauration ; dans ces deux cas, la quinidine avait été arrêtée quelques heures avant la mort, mais ces doses paraissent minimes. FLEISCHMAN a eu à déplorer 1 mort subite après un seul jour de traitement sans conversion. Mc MILLAN a vu 1 mort subite chez un sujet régularisé avec une dose d'entretien de 20 cg 4 fois par jour depuis un mois.

LIAN n'attachait aucune importance aux doses de quinidine quant à la mort subite.

g) LA CAUSE DE LA MORT SUBITE

Elle est plus rarement confirmée, même par les autopsies.

BURWELL et DIEUAIDE	1 cause inconnue, 1 insuffisance cardiaque
PARKINSON et CAMPBELL	1 cause inconnue, 1 insuffisance cardiaque
VIKO, MARVIN et WHITE	1 cause inconnue, 1 insuffisance cardiaque sur 2 cas
SMITH et BOLAND	1 cause inconnue, 1 insuffisance cardiaque (2 cas sans embolie)
MAYNARD	1 cause inconnue, 1 insuffisance cardiaque
JAMIESON	4 cas : 1 après syncopes ; 1 après extrasystoles ventr. ; 1 A.V. prolongé avec bloc de branche droit : autopsie négative
BERMAN et BLUMENTHAL	cause inconnue (5 cas)
LEVY	embolie
KOHN et LEVINE	cause inconnue (2 cas en rechute)
WOLFF et WHITE	cause inconnue (1 cas en rechute)
SMITH et BOLAND	Quinidine post-opér. après thyroïdectomie
SMITH et CLARK	cause inconnue (1 cas)
MAURICE et LENÈGRE	cause inconnue (6 cas)
RAYNAUD	1 cause connue : tachyc. ventr. incontrôlable ; 1 cause inconnue (1 cas) + bloc de branche G
	1 embolie pulm., 1 embolie cérébrale, 2 embolies pulm. tardives ; cause inconnue : 1 cas
FLEISCHMAN	pas d'embolie, mais thrombose
DESCHAMPS	1 insuffisance, 1 douteuse
SOKOLOW	1 fibril. ventriculaire après tachycardie ventr.
GOLDMAN	1 cas sans embolie
BÉDARD	1 cas avec bloc de branche D ; 2 cas de cause inconnue dont 1 en insuffisance
KARTUN	1 embolie cérébrale
	1 tachycardie ventriculaire
Mc MILLAN	1 anasarque ; 1 cas avec embolies mult. ; 1 cas inconnu

Pour ASKEY, la cause est rarement connue.

Nous voudrions souligner la fréquence des troubles de *conduction*. Ainsi JAMIESON signale 1 bloc de branche droit, BÉDARD également. RAYNAUD 1 bloc de branche gauche. CARLOTTI 1 bloc cardiaque, avant une mort brutale.

Beaucoup d'auteurs signalent une augmentation de l'intervalle QRS. La fibrillation ventriculaire est souvent incriminée aussi ; et comme le dit ASKEY : « Apparemment le seul danger de la quinidine est celui de mort subite, qui est un important facteur, seulement en présence de l'insuffisance cardiaque ou de troubles de conduction ».

Nous pouvons constater d'après ce tableau que parfois l'embolie est la cause vraisemblable de la mort subite, plus rarement une fibrillation ventriculaire incontestable, que la mort soudaine survient plus souvent chez des sujets en insuffisance cardiaque, mais que dans la majorité des cas, aucune cause particulière ne peut être incriminée, et encore les causes précédemment envisagées ne sont souvent que probables.

h) LA DATE D'APPARITION DE LA MORT SUBITE

Elle nous paraît prépondérante.

BURWELL et DIEUAIDE	la notent 12 heures après restauration
PARKINSON et CAMPBELL	le lendemain de la restauration
VIKO, MARVIN et WHITE	quelques heures après et 3 jours après restauration
JAMIESON	dès le début, 10 h après restauration, 7 j après restauration
SMITH et BOLAND	le lendemain et aussitôt après restauration
MAYNARD	16 h après restauration
BERMAN et BLUMENTHAL	le lendemain après restauration, jour même sans restauration
LEVY	le jour même de restauration
KOHN et LEVINE	lors d'une rechute, lendemain de 2 ^e restauration lors d'une rechute, lendemain d'une restauration
SMITH et CLARK	29 h après la dernière dose
Mc MILLAN	6 ^e jour du traitement 1 mois de traitement d'entretien 2 jours après restauration
GOLDMAN	5 ^e jour du traitement

MAURICE et LENÈGRE	3 fois dans les 24 h après restauration 3 jours après restauration 5 jours après restauration
RAYNAUD et coll.	3 jours après restauration 2 autres après 3 semaines (20 ^e et 22 ^e j)
FLEISCHMAN	lendemain de conversion (1 jour de traitement)
DESCHAMPS	le soir après conversion au 5 ^e jour de traitement et le lendemain sans conversion en I.M.
SOKOLOW	4 h après 1.60 g seulement en I.M.
BÉDARD	dès régularisation le 6 ^e jour dès régularisation le 7 ^e jour dès régularisation le 7 ^e jour
KARTUN et AZERAD	4 jours après régularisation 3 jours après régularisation

Nous constatons dans ce tableau que sur 38 cas étudiés, 22 fois la mort subite est survenue dans les quarante-huit heures qui suivent la restauration du rythme sinusal, et dans 27 cas dans la semaine qui a suivi la régularisation.

Une conclusion paraît évidente à tirer : *il existe un danger particulier, indéniable, à la suite de la disparition de la fibrillation qui était pourtant le but du traitement.*

Notons entre parenthèses que, outre les morts subites, les déibrillations sont parfois accompagnées de malaises divers, asystolie temporaire, syncope, par exemple, ce qui ne fait que renforcer l'idée précédente. Nous en reparlerons.

Nous voudrions adjoindre à cette étude d'accidents au cours du traitement, celui d'*aggravations brutales* en dehors d'embolies ou de mort subite sous l'influence de la quinidine : cet aspect particulier est peu signalé dans la littérature et nous voudrions exposer une observation assez caractéristique permettant de poser un problème pathogénique commun à celui des morts subites.

L'observation personnelle de Monsieur C... nous paraît digne d'intérêt, car elle constitue à nos yeux un exemple peu commun d'aggravation inattendue d'une fibrillation auriculaire traitée par les sels de quinidine : c'est d'ailleurs grâce à elle que nous nous sommes plus volontiers attachés à l'étude du traitement des arhythmies complètes par la quinidine et de son danger.

Voici détaillée l'histoire originale de notre malade :

M. C..., âgé de quarante-six ans, souffleur de verre de par sa profession, était venu consulter pour la première fois en novembre 1953 pour *dyspnée* survenant à l'effort, surtout l'hiver, avec catarrhes saisonniers, et pour des crises de *palpitations*, régulières, à début brutal, durant de trois à quatre heures, tous ces symptômes gênant le malade depuis un an environ.

Les *antécédents* ne nous paraissent guère évocateurs : maladies bénignes de l'enfance, une scoliose qui avait nécessité le port d'un corset, une commotion causée par l'explosion d'une bombe en 1940, accompagnée d'une hématomélie ; aucune notion d'atteinte rhumatismale. Les parents étaient morts, le père accidentellement et la mère à l'âge de soixante-douze ans, avec un « cœur fatigué », pour reprendre l'expression de notre malade ; il ne semble pas y avoir eu de « cardiaques » dans la famille.

Dès le premier examen, nous avons noté une obésité (87 kg pour 1,76 m) ; la radioscopie avait révélé l'existence d'une *grosse aorte* (diamètre de 4,5, opacité un peu augmentée) et un *gros cœur gauche*. Cliniquement, nous avons trouvé une tension artérielle élevée à 19-10, un cœur irrégulier par extrasystoles, un souffle systolique de pointe, un dédoublement du premier bruit à la pointe et un deuxième bruit marqué à la base, sans clangor ; et à l'électrocardiogramme, outre les extrasystoles, une surcharge ventriculaire gauche ; par ailleurs, les réflexes pupillaires, rotuliens et achilléens étaient normaux.

Notons également le résultat de quelques examens alors pratiqués :

Urée : 0,52. Cholestérol : 1,76 g. B.W. : négatif.

Près d'un an après, malgré un traitement antiscleureux et un régime alimentaire, le malade est toujours aussi obèse et gêné, et revient nous consulter.

L'examen permet de vérifier la grosse aorte, de trouver les hiles volumineux et un gros ventricule gauche en incidence oblique antérieure gauche ; la tension artérielle a baissé à 15,5-9,5 ; l'électrocardiogramme montre alors l'existence d'une *bradycardie sinusale*, sans allongement de l'espace P--R et irrégulière.

En octobre 1955, soit près de deux ans après le début des troubles, le malade revient nous voir pour les mêmes ennuis fonctionnels, plus fréquents même, malgré la prise consciencieuse de nériol ou de digitaline.

Les mêmes signes cardiaques physiques persistent et l'électrocardiogramme montre alors l'existence d'une *arythmie complète* permanente par *fibrillation auriculaire*.

— *En conclusion* sur ce qui vient d'être dit, nous avons pu constater l'installation d'une fibrillation, chez un sujet obèse, porteur d'une aortite athéromateuse.

Un traitement défibrillant est alors conseillé, pour les raisons suivantes, admises communément :

1° En effet, l'arythmie complète est d'apparition récente, puisque le début ne semble guère excéder un an.

2° L'insuffisance cardiaque est d'autre part modérée, se traduisant par une cardiomégalie à prédominance gauche et une surcharge ventriculaire gauche.

3° L'âge nous paraît favorable.

4° L'arythmie paraît être secondaire à une aortite athéromateuse et ces cas semblent donner plus de succès dans l'ensemble.

5° Enfin le malade est gêné par des troubles fonctionnels qui tendent à s'aggraver.

M. C... entre donc dans le service le 2 novembre 1955 : nous vérifions par l'E.C.G. la persistance de l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (*fig. 7*).

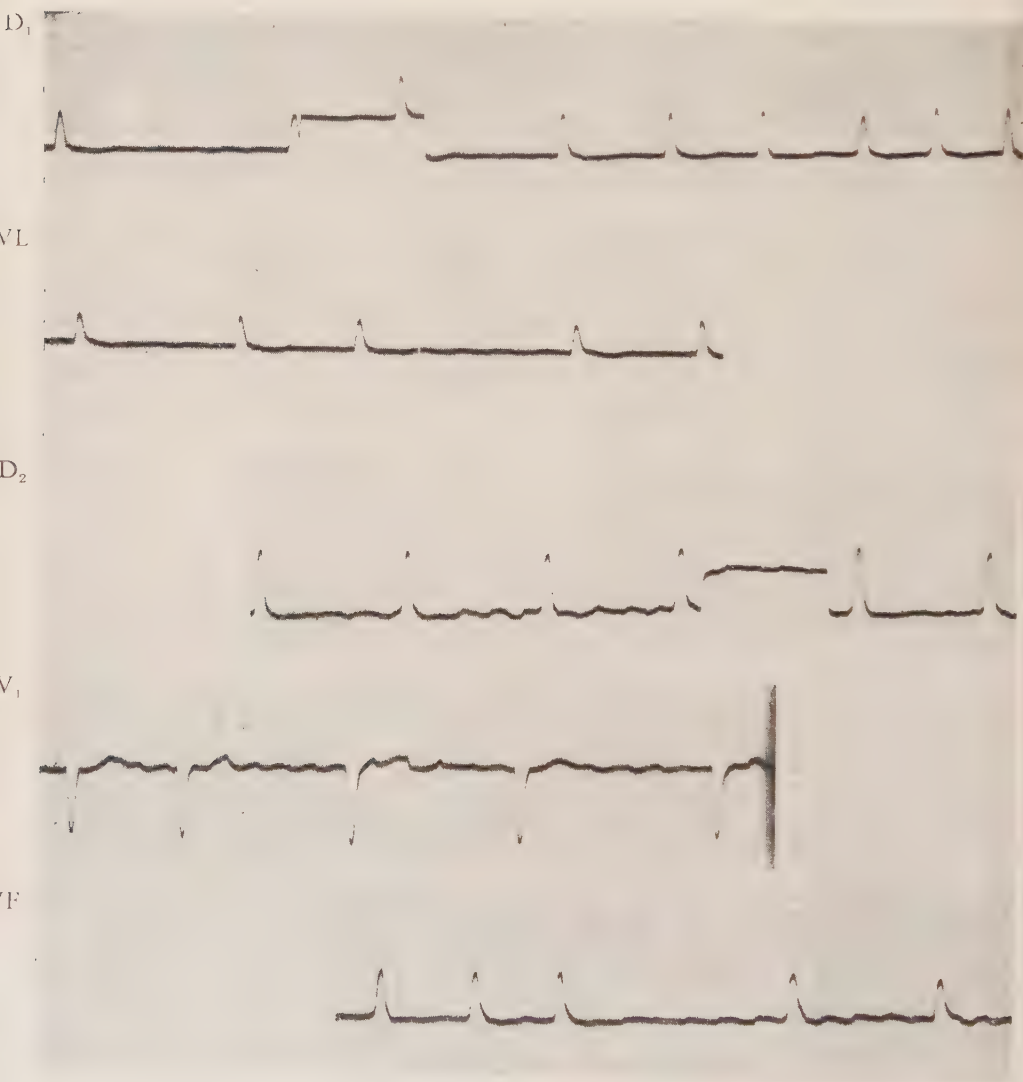


FIGURE 7

Le traitement anticoagulant est immédiatement entrepris chez ce malade au repos absolu, dès la connaissance des résultats du taux de prothrombine et des tests de résistance à l'héparine qui sont normaux, et avec d'autant plus de raisons qu'une périphlébite siège à la jambe droite (celle-ci va très vite disparaître); nous donnons d'emblée : 300 mg de liquémine par vingt-quatre heures en 4 fois, pendant trois jours, et du pindione : 3 comprimés le premier jour, 2 comprimés les deuxième et troisième jours ; celui-ci sera poursuivi après l'arrêt de la liquémine les quatrième, cinquième et sixième jours, aux mêmes doses.

Notons, dans cette préparation du malade, l'absence de traitement digitalique devant un rythme ventriculaire relativement lent.

Nous commençons l'Hydroquinidine le quatrième jour, après avoir de nouveau vérifié l'existence de la fibrillation auriculaire le 5 novembre 1955 (fig. 8).

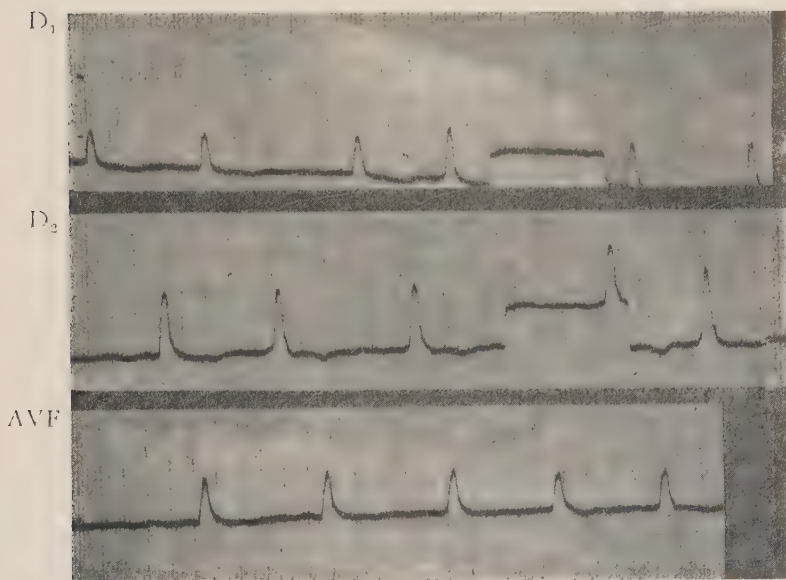


FIGURE 8

Nous donnons les doses suivantes :

- 2 comprimés le premier jour (0,30 g);
- puis 3 comprimés le deuxième jour ;
- puis 6 comprimés le troisième jour.

Le quatrième jour du traitement quinidinique, le malade présente un taux de prothrombine à 25 % et un test de coagulabilité de quinze minutes contre douze minutes chez le témoin, en présence d'une unité d'héparine ; nous ramenons à 1 comprimé la dose quotidienne de pindione.

A cette même date également (8 novembre 1955), le malade a reçu 11 comprimés d'Hydroquinidine, soit 1,65 g en tout, et l'E.C.G. nous montre la persistance d'une arythmie à forme lente, mais aussi l'apparition d'ondes P dans toutes les dérivations (fig. 9).

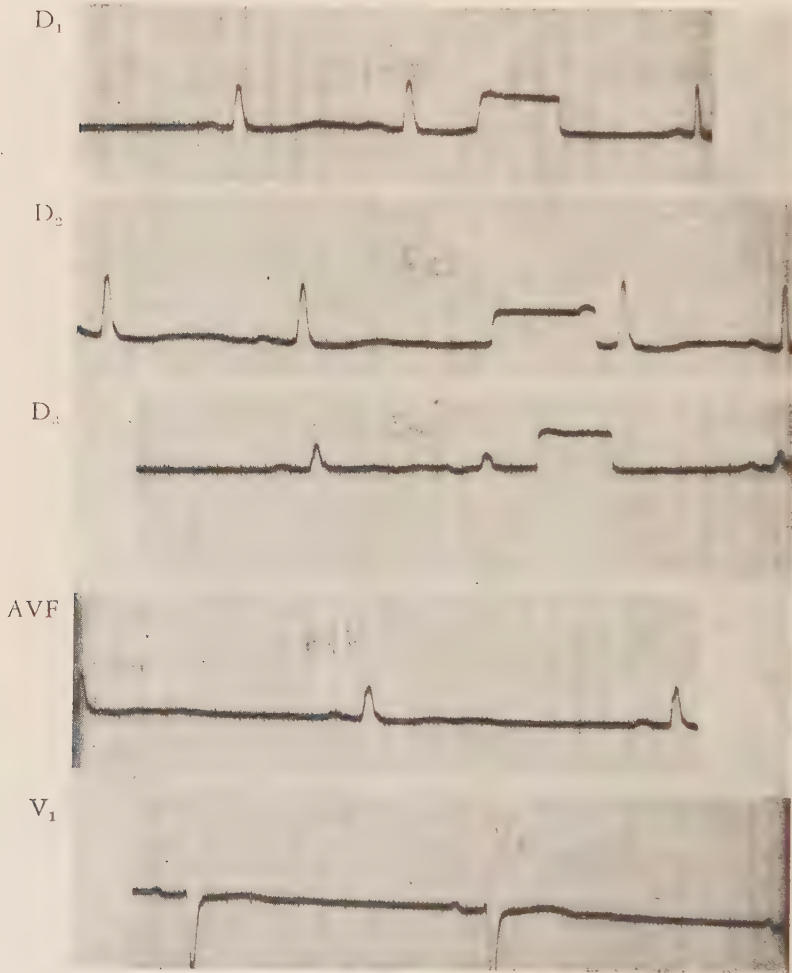


FIGURE 9

Nous abaissons donc la dose quotidienne à 4, puis 2 comprimés d'Hydroquinidine, en deux jours, maintenant toujours un comprimé de pindione ; le cœur paraît régulier à l'examen.

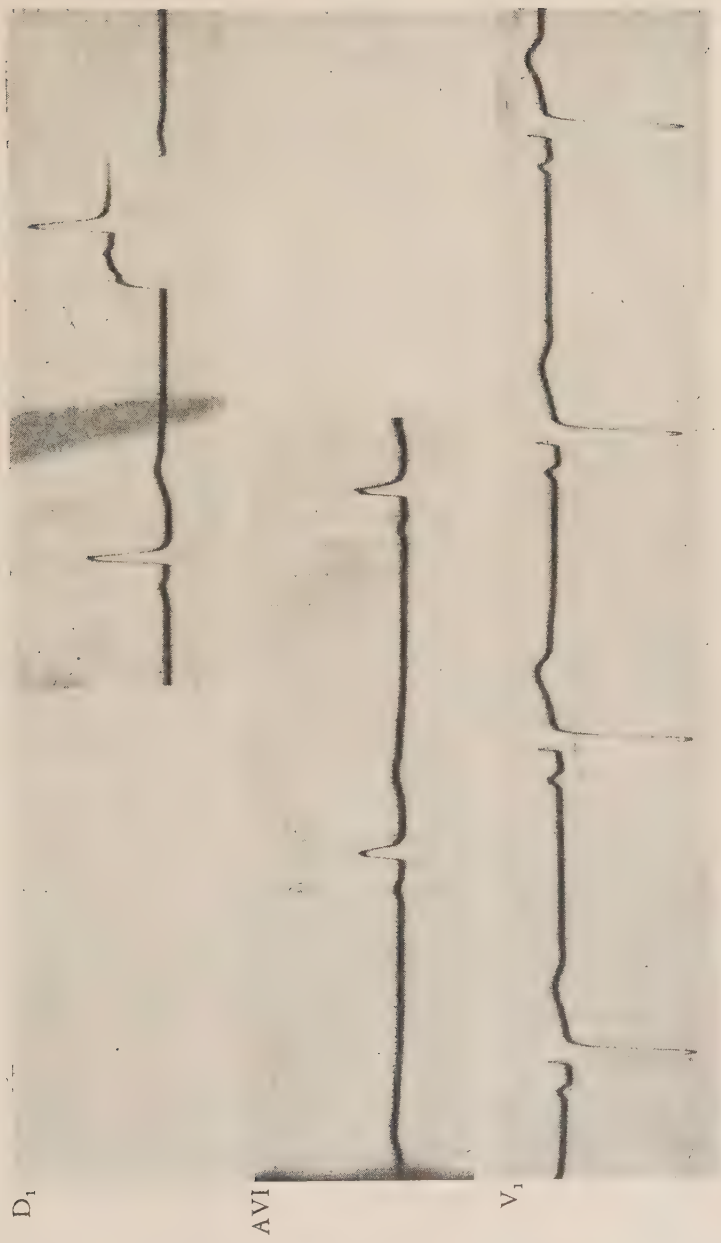


FIGURE 10

Au septième jour du traitement quinidinique, le 11 novembre 1955, le rythme cardiaque est ralenti à 60 pulsations/minute et les ondes P sont encore plus nettes à l'E.C.G. (*fig. 10*).

Nous maintenons les 2 comprimés d'Hydroquinidine et le comprimé de pindione pendant quatre jours.

Le 15 novembre 1955, soit une semaine après la réapparition des premières ondes P, le malade a donc reçu 27 comprimés, ou encore 4,05 g de quinidine.

Mais quelle n'est pas notre surprise de constater devant cette défibrillation, que le malade non seulement n'est guère amélioré quant à ses troubles fonctionnels, mais que son état s'aggrave assez rapidement, sa diurèse devient déficiente, sa dyspnée devient inquiétante, son état général se grippe, et pourtant l'E.C.G. vérifie la persistance d'une bradycardie sinusale, sans fibrillation auriculaire (*fig. 11*).

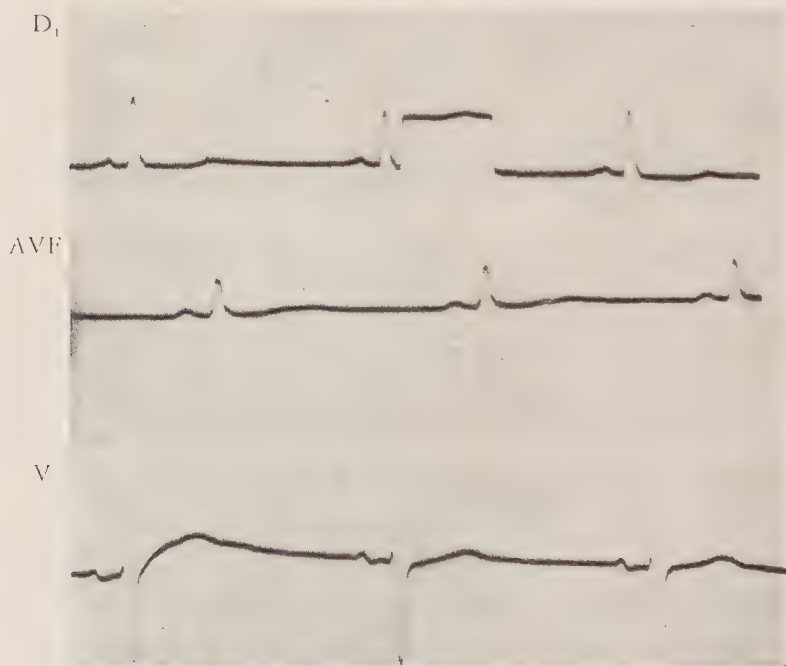


FIGURE 11

Cet état, qui rappelle celui d'une asystolie à évolution rapide, empire de telle sorte que nous croyons sage, tout en maintenant la dose minime de 2 comprimés d'Hydroquinidine, d'y associer de la digitaline (5 gouttes par jour) dans l'espoir de provoquer une nouvelle fibrillation; et après trois jours de cette cure mixte, nous stoppons la quinidine pour poursuivre la seule digitaline.

Et le 19 novembre 1955, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire réapparaît (*fig. 12*), coexistant d'ailleurs avec une amélioration aussi brutale que l'avait

été l'aggravation précédente, de façon suggestive : l'état général est meilleur, le rythme cardiaque est à 80 et surtout la dyspnée s'atténue de manière satisfaisante, et une crise de diurèse marquée se produit ; tous ces facteurs favorables libèrent notre malade de son angoisse.

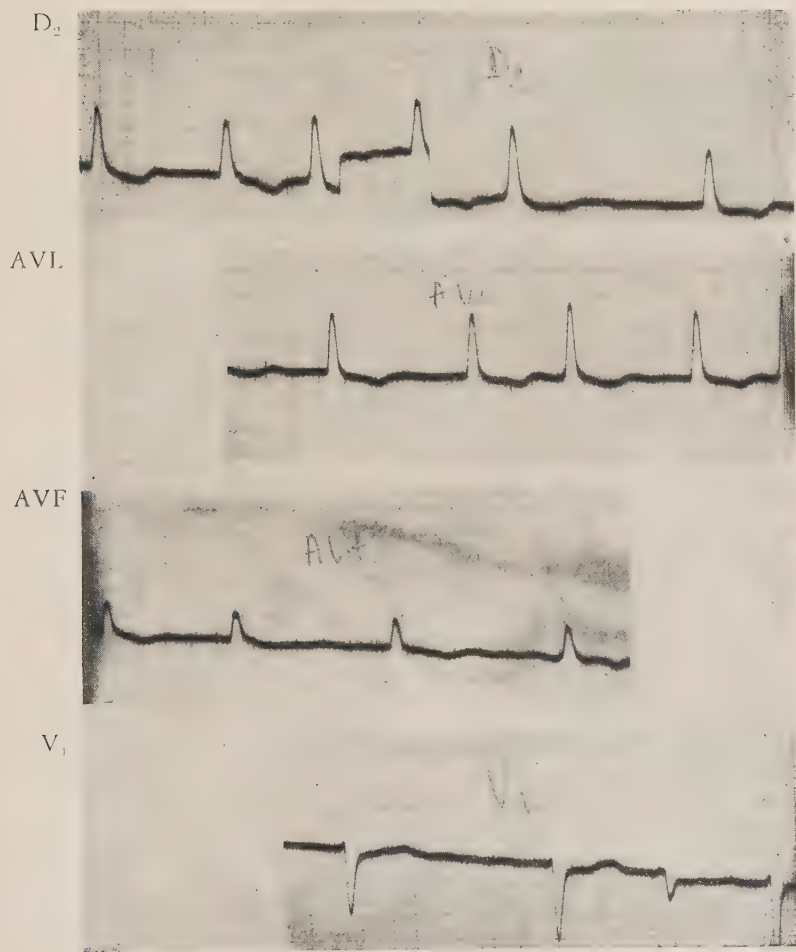


FIGURE 12

Nous maintenons donc la digitaline, l'augmentant même à 10 gouttes par jour pendant six jours, toujours associée au traitement anticoagulant d'entretien.

Le malade est sorti vingt-deux jours après le début de la préparation de sa cure dans un état voisin de celui qui l'avait déterminée, et en fibrillation auriculaire.

Pourtant on ne peut pas dire qu'il s'agisse d'un échec de notre thérapeutique puisque la *défibrillation* avait été obtenue dans des *délais satisfaisants*, au quatrième jour, et avec des doses raisonnables : 1.65 g.

Mais tout s'était passé, dans ce cas original, par la suite, comme si le rythme ectopique, quoique gênant, était mieux toléré que le rythme normal, comme si le centre sinusal s'était révélé déficient, incapable de reprendre une activité compatible avec la vie du malade : peut-être l'insuffisance cardiaque initiale, bien que modérée, aurait-elle dû nous inciter à plus de prudence.

Nous pensons significative cette observation, c'est pourquoi nous l'avons quelque peu détaillée. En effet, peu d'exemples semblables semblent avoir été soulignés dans la littérature : nous en citerons cependant un autre que nous emprunterons à MC MILLAN.

Ainsi MC MILLAN a vu se développer une asystolie temporaire, trente-six heures après restauration du rythme sinusal, alors que les doses de quinidine étaient réduites ; l'abandon immédiat de la thérapeutique a permis à une nouvelle fibrillation auriculaire de survenir vingt heures après cet arrêt, au grand profit du malade.

Par ailleurs, quelques auteurs ont noté des aggravations rapides sous l'influence de la quinidine, en dehors de toute régularisation, à type d'asystolie. Ainsi BROUSTET et ses collaborateurs ont signalé également, dans leurs échecs, celui d'un cas où la quinidine semble avoir aggravé l'état du malade ; c'était un homme de soixante-sept ans ayant une fibrillation depuis deux ans, des signes modérés de décompensation cardiaque et qui fit, au cours de la première cure, par le sulfate de quinidine, une crise d'asystolie rapide, avec œdèmes et épanchement pleural : l'arrêt de la thérapeutique permit seul en apparence de sauver le malade.

CONCLUSION sur les morts subites :

Nous pouvons tirer de ces divers chapitres concernant la survenue des morts subites au cours du traitement des fibrillations auriculaires par les sels de quinidine, les conclusions suivantes :

1° Le « terrain » semble un facteur peu important de détermination des morts subites, qu'il s'agisse de l'âge, voisin de celui des fibrillations auriculaires elles-mêmes, ou du sexe.

2° La fibrillation a duré en général plus de deux ans, lors de la survenue de la mort subite, mais ce facteur est inconstant.

3° La *digitalisation* préalable ou associée semble un facteur très controversé.

4° Les doses ont été très variables, allant des injections uniques aux fortes doses, au moment où survient la mort subite.

5° Par contre, l'étiologie même de la fibrillation paraît jouer un rôle incontestable puisque nous relevons un cœur lésé par un processus rhumatismal préalable dans un peu plus de la moitié des cas de mort subite.

6° De même, l'insuffisance cardiaque est très fréquemment retrouvée, plus d'une fois sur deux, quand survient la mort subite.

7° Très suggestive nous paraît également la date d'apparition de la mort subite, qui fait son œuvre dans des délais en général courts après la restauration du rythme sinusal, dans les heures, voire immédiatement, le jour même, ou les jours qui la suivent.

Il nous semble donc intéressant de retenir l'influence de l'étiologie des fibrillations, de l'insuffisance cardiaque et de la date d'apparition dans les facteurs de plus grands risques d'une mort subite.

Nous rappellerons aussi que la cause même de la mort subite est rarement connue : nous avons vu que si l'embolie a été le plus souvent invoquée, plus rarement une tachycardie ventriculaire suivie de fibrillation ventriculaire, voire même une intoxication des centres bulbaires respiratoires par la quinidine, dans la plupart des cas aucune étiologie n'a été suggérée par les auteurs.

En somme, bien des inconnues persistent sur ce problème grave et troublant : nous voudrions, en nous appuyant en particulier sur notre observation principale, essayer de proposer une pathogénie de ces accidents soit de mort subite, soit d'aggravations subites lors de la restauration du rythme sinusal.

En effet, si ces divers accidents graves surviennent avec une prédilection particulière après la défibrillation, il s'agirait peut-être dans certains cas de l'impossibilité pour le centre sinusal de reprendre la commande normale du cœur, que celui-ci ait été altéré par la lésion causale de la fibrillation ou que la quinidine l'ait inhibé au même degré que les centres ectopiques.

Or peut-on admettre que la quinidine est directement responsable ? Certes, il semble que de fortes doses puissent provoquer la mort, mais nous venons de voir que la mort subite peut survenir après des doses minimales, voire une injection unique ; et l'on peut penser que la quinidine n'est responsable indirectement que dans la mesure où elle fait disparaître les foyers d'excitation ectopiques.

Plus vraisemblable nous paraît devoir être la première hypothèse : nous nous fonderons pour l'étayer, sur les constatations précédentes, à savoir que :

- la mort subite survient dans près de 50 % des cas pour un sujet dont le cœur a été lésé par une lésion rhumatismale ;
- l'insuffisance cardiaque, présente une fois sur deux, témoigne d'une altération du centre sinusal ;
- enfin c'est lors de la disparition de la fibrillation qu'avec une étonnante fréquence apparaît la mort subite ou une asystolie.

Donc, l'existence d'altérations du centre sinusal préexistant à l'arythmie complète pourrait dans une certaine mesure expliquer les accidents qui surviennent lors de la restauration d'un rythme dû à un sinus déficient : ce mécanisme a déjà été envisagé par PRINZMETAL et surtout par Harry GOLD. On pourrait même en déduire théoriquement que la cause de la fibrillation auriculaire serait l'insuffisance du centre sinusal lui-même.

Mais si l'on admet que ces dangers : mort subite, asystolie, aggravations sous l'influence d'un traitement souvent proche de son but théorique, sont graves et relativement fréquents, il ne semble pas négligeable de prendre des *précautions* strictes :

1° Il apparaît que la *sélection* des malades à traiter doit être assez rigoureuse, et qu'il faut mettre en balance au départ les dangers et d'autre part le profit que l'on peut prévoir.

Les indications du traitement, plus larges qu'auparavant, doivent être pourtant bien posées : par exemple, il semble nécessaire en particulier de se méfier des cas avec insuffisance cardiaque ou avec des troubles de conduction.

2° En second lieu, la *préparation* des malades paraît capitale.

L'hospitalisation, la réduction aussi poussée que possible d'une insuffisance cardiaque même modérée, le ralentissement du rythme ventriculaire, une hypocoagulabilité efficace nous paraissent être les meilleurs garants non seulement de succès de défibrillation mais surtout d'une sécurité plus grande.

3° Enfin, une *surveillance quotidienne* du malade par examens clinique et électrocardiographique nous paraît nécessaire : elle seule permettra de dépister le danger d'une complication et de faire arrêter le traitement à la moindre alerte.

Une chute tensionnelle, une syncope, une extrasystolie en salves, un bloc auriculo-ventriculaire, un élargissement de l'espace QRS doivent être des impératifs immédiats à réduire ou à arrêter complètement la thérapeutique quinidinique ; en particulier, l'observation de notre malade nous a montré cette nécessité.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Au cours de la première partie de cette thèse, nous avons essayé de schématiser, selon les conceptions modernes les plus autorisées, les *indications*, les *techniques d'administration*, puis d'indiquer, avec leurs pourcentages, les *résultats favorables* des traitements des fibrillations auriculaires par la quinidine. Mais nous avons voulu insister davantage sur les *résultats défavorables* de ces traitements au cours de la seconde partie de notre exposé. Il ne nous a pas paru inutile en effet d'envisager successivement dans un ordre de gravité croissante :

1° Le problème des rechutes : et nous avons souligné qu'elles étaient dues soit à l'insouciance de malades arrêtant leur médication d'entretien, soit aussi à une insuffisance cardiaque, ou encore une trop grande ancienneté ou une étiologie mitrale de la fibrillation elle-même.

2° Nous avons ensuite remarqué l'importance des échecs du traitement et leurs facteurs étiologiques les plus courants, qui nous semblent les mêmes que ceux des rechutes.

3° Mais nous avons plus particulièrement étudié les *accidents* du traitement, et en particulier les embolies et les morts subites :

a) A propos des embolies survenant au cours du traitement des arythmies complètes par les sels de quinidine, nous en avons relevé la fréquence (de 2 à 6 % en moyenne), les dates d'apparition (essentiellement lors de la disparition du rythme ectopique) et les facteurs étiologiques essentiels, c'est-à-dire le *terrain rhumatismal*, les *antécédents emboliques*, l'*insuffisance cardiaque*, l'*absence* ou la *non efficacité du traitement anticoagulant* ; puis nous avons tenté une conclusion pathogénique à ces embolies.

b) C'est surtout le problème moins étudié des *morts subites* survenant au cours de ces traitements qui nous a intéressé : nous avons insisté sur leur fréquence (de 1 à 4 %), sur le rôle néfaste de l'*étiologie de la fibrillation*, le plus souvent rhumatismale, de l'*insuffisance cardiaque* préalable ou associée à la fibrillation auriculaire, et sur leur

date d'apparition, qui coïncide ou suit rapidement, avec une fréquence impressionnante, la régularisation du rythme ectopique.

De ces accidents dramatiques et d'aggravations moins brutales, comme celle de notre observation privilégiée, à type d'insuffisance cardiaque déclenchée par la régularisation et améliorée après rechute de la fibrillation, nous avons tenté une explication pathogénique simple, à savoir que dans un certain nombre de cas de mort subite il y aurait un défaut de fonctionnement du centre sinusal au moment où il reprend la commande des contractions cardiaques, lors de la régularisation.

Néanmoins, si les constatations précédentes doivent inciter à la plus grande prudence, nous soulignerons en regard qu'en l'absence de traitement, l'insuffisance cardiaque guette un fibrillant sur deux, l'embolie 16 à 20 % d'entre eux et que la mort subite est une menace perpétuelle pour le sujet qui reste en fibrillation auriculaire.

La comparaison de ces deux simples tableaux nous paraît suffisamment éloquente pour juger utile de continuer à traiter les fibrillations auriculaires par les sels de quinidine.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BINET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ASKEY (J.M.) et CHERRY (C.B.). — Thromboembolism associated with auricular fibrillation. Continuous anticoagulant therapy. (*J.A.M.A.*, 1950, 144, 97.)
- ASKEY (J.M.). — Quinidine in treatment of auricular fibrillation in association with congestive failure. (*Ann. Int. Med.*, 1946, 24, 371.)
- ARCHER, WEITZMAN and KAY. — Control of quinidine dosage. (*British Heart Journal*, October 1955, p. 535.)
- BEDARD (O.). — Quinidine in the treatment of auricular fibrillation. (*Am. J. Med. Sc.*, 1954, 227, 530.)
- BRILL (I.C.). — Congestive heart failure arising from uncontrolled auricular fibrillation in the otherwise normal heart. (*Am. J. Med.*, 1947, 2, 544.)
- Auricular fibrillation with congestive failure and no other evidence of organic heart disease. (*Am. Heart J.*, 1937, 13, 175.)
- BROUSTET (P.), CASTAING (R.), BRICAUD (H.) et MARTY (J.). — La saturation en oxygène au cours des fibrillations auriculaires. (*Arch. Mal. Cœur et Vaiss.*, 1952, 45, 1092.)
- BROUSTET (P.). — La fibrillation auriculaire et sa réduction. (*Sem. Hôp. Paris*, 1954, 11, 629.)
- BROUSTET (P.), CASTAING (R.), BLANCHOT, MARTY (J.), BERGAUD, BRICAUD (H.) et CHEVAIS. — La réduction systématique des fibrillations auriculaires. (*Arch. Mal. Cœur et Vaiss.*, 1953, 3, 240.)
- BROUSTET (P.), CASTAING (R.) et BRICAUD (H.). — Les conséquences physio-pathologiques de la fibrillation auriculaire. (*Arch. Mal. Cœur et Vaiss.*, 1954, 8, 625.)
- BURWELL (C.S.) et DIEUAIDE (R.). — Clinical experience with quinidine. (*Arch. Int. Med.*, 1923, 31, 518.)
- CAMPBELL (M.) et PARKINSON (J.). — The quinidine treatment of auricular fibrillation. (*Quart. J. Med.*, 1928, 22, 281.)
- CARLOTTI (J.A.). — Note sur l'usage de la quinidine et de ses dérivés en thérapeutique cardiologique. (*Arch. Mal. Cœur et Vaiss.*, 1948, 41, 211.)
- CARLOTTI (J.A.) et WHITE (P.D.). — Surveillance durant une période d'un an de l'usage de la quinidine au Massachusetts General Hospital. Discussion des médications et des résultats. (*Arch. Mal. Cœur et Vaiss.*, 1948, 41, 225.)

- CARTER (J.B.). — Uses and abuses of quinidine. (*M. Clin. North America*, Jan. 1945, 29, 215-228.)
- CLERC (A.). — La quinidine et ses dérivés en thérapeutique cardiaque. (*Progrès Méd.*, 1942, 70, 16, 477.)
- CLERC (A.) et STIFFEL (R.). — Pronostic de l'arythmie complète. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, 18, 1139.)
- COBLENTZ (B.). — Traitement de l'arythmie complète par fibrillation auriculaire par la quinidine. (*Rev. Prat. Paris*, 1952, 2, 6, 365.)
- DESCHAMPS (P.N.). — La médication quinique et quinidinique du cœur. (*Thèse Paris*, 1922, n° 284.)
- DRURY (A.) et ILIESCU (C.). — Restauration du mécanisme cardiaque normal par la quinidine dans les cas de fibrillation auriculaire. (*Brit. Med. J.*, 1921, 2, 511.)
- EYSTER (J.A.E.) et SWARTHOUT (E.C.). — Experimental determination on the influence of anormal rythms on the mechanical efficiency of the heart. (*Arch. Int. Med.*, 1920, 25, 317.)
- FACQUET (J.), HUSSON (A.) et DUCROT (H.). — Rétrécissements mitraux emboligènes et médication anticoagulante continue. (*Presse Médicale*, 26 janvier 1952, n° 6.)
- FLEISCHMANN (C.A.). — The use of quinidine in chronic auricular fibrillation. (*Am. J. Med. Sc.*, 1953, 225, 617.)
- FROMENT (R.). — Traité de médecine. Maladies du cœur, tome X, 1100. (Paris. Masson et Cie édit., 1948.)
- GOLD (H.). — La quinidine dans les désordres du cœur. (Paris. Masson édit., 1951, 1 vol.)
- GOLDMAN (M.J.). — Quinidine treatment of auricular fibrillation. (*Am. J. Med. Sc.*, 1951, 222, 382.)
- GRIGGS (D.E.), STEVENS (H.G.), HADLEY (G.G.). — Symposium on recent advances in medicine. Therapeutic use of quinidine. (*Med. Clin. North America*, 1952, 36, 1025.)
- HANSEN (W.R.), MC CLENDON (R.L.) et KINSMAN (J.M.). — Auricular fibrillation : hemodynamic studies before and after reversion with quinidine. (*Am. Heart J.*, 1952, 44, 499.)
- HAY (J.). — Action of quinidine in the treatment of heart disease. (*Lancet*, 1924, 2, 543.)
- HERNANDEZ (L.M.). — Study of cerebral and peripheral emboli registered in the National Institute of Cardiology of Mexico from September 1944 to May 1946. (*Am. Heart J.*, May 1947, 33, 712.)
- HOLZMAN (D.) et BROWN (H.G.). — The use of quinidine in established auricular fibrillation and flutter. (*Am. J. Sc.*, 1951, 222, 644.)
- KALMANSOHN (R.W.) et SAMPSON (J.J.). — Studies of plasma quinidine content. (*Circulation*, 1950, 1, 564.)

- KARTUN (P.), AZERAD (E.) et GRUPPER (Ch.). — Traitement de la fibrillation auriculaire par la quinidine. (*Ann. de Méd.*, 1952, 53, 45.)
- KATZ (L.N.). — Quinidine. (*J.A.M.A.*, 1948, 136, 1028.)
- KOHN (C.M.) et LEVINE (S.A.). — Evaluation of the use of quinidine in persistent auricular fibrillation. (*Ann. Int. Med.*, 1935, 8, 923.)
- LAUBRY (Ch.). — Sur le pronostic et le traitement de l'arythmie complète. (*Soc. Méd. Paris*, 26 avril 1941.)
- MAURICE (P.), ACAR (J.), RULLIÈRE (R.) et LENÈGRE (J.). — Traitement par la quinidine de 390 cas de fibrillation auriculaire. (*Arch. Mal. Cœur et Vaiss.*, juillet 1956, 7, 615.)
- LEVINE (S.A.). — Clinical heart disease. (Philadelphia, W.B. Saunders C° edit., 1945.)
- LEVY (R.L.). — Clinical studies of quinidine. (*New York State M.J.*, 1922, 22, 276.)
- LIAN (C.) et ROBIN (V.). — Le traitement de l'arythmie complète par le sulfate de quinidine. (*Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, 13 janvier 1922.)
- MACKENSIE (J.). — Quinidine in auricular fibrillation. (*Brit. Med. J.*, 1921, 2, 276.)
- Mc GOON (D.C.) et HENLY (W.S.). — The significance of auricular fibrillation and auricular thrombosis in mitral valve surgery. (*Bull. John Hopkins Hosp.*, 1952, 91, 419.)
- Mc MILLAN (R.L.) et WELFARE (Ch.R.). — Chronic auricular fibrillation. Its treatment with quinidine sulfate (*J.A.M.A.*, 1947, 135, 1132.)
- MAYNARD (E.P. Jr.). — Five years experience in treatment of chronic auricular fibrillation with quinidine sulfate. (*Am. J. Med. Sc.*, 1928, 175, 55.)
- MOUQUIN (H.), DESLANDES (E.), CORDIER (R.) et NORY. — Les embolies de régularisation du rythme cardiaque. (*Bull. Méd. Paris*, 1950, 64, 10, 227.)
- PHILLIPS (E.) et LEVINE (S.A.). — Auricular fibrillation without other evidence of heart disease; cause of reversible heart failure. (*Am. J. Med.*, 1949, 7, 478.)
- PRINZMETAL et coll. — The auricular arrhythmias, 1952.
- RAYNAUD (R.), ESHOUGUES (J.R. d'), BERNASCONI (P.) et BROCHIER (M.). — Contribution au traitement de l'arythmie complète. (*Sem. Hôp. Paris*, 1954, 73, 4071.)
- SENAC (J.B.). — Traité de la structure du cœur, de son action et de ses maladies. (Paris, J. Vincent, 1749 vol. 2, 526.)
- SOKOLOW (M.). — Present status of therapy of cardiac arrhythmias with quinidine. (*Am. Heart J.*, 1951, 42, 771.)
- SOKOLOW (M.) et EDGAR (A.L.). — Blood quinidine concentrations as a guide in treatment of cardiac arrhythmias. (*Circulation*, 1950, 1, 576.)
- SOULIÉ (P.) et CHICHE (P.). — La thrombose intra-cardiaque. (XXX^e Congrès Français de Médecine, Paris, Masson édit., 1955.)

- STEWART (H.J.) et CARTER (E.P.). — Blood gazes in auricular fibrillation and after restauration of the normal mechanism. (*J.A.M.A.*, 1922, 78, 1751.)
- STORSTEIN (O.) et TVETEN (H.). — Quinidine treatment of established auricular fibrillation. (*Acta Med. Scand.*, 1955, 153, 57.)
- VIKO (L.E.), MARVIN (H.M.) et WHITE (P.D.). — A clinical report on the use of quinidine sulfate. (*Arch. Int. Med.*, 1923, 31, 345.)
- WEGRIA (R.) et BOYLE (M.N.). — Correlation between the effect of quinidine sulfate on the heart and its concentration in the blood plasma. (*Am. J. Med.*, 1948, 4, 373.)
- WEISMAN (S.A.). — Review and evaluation of quinidine therapy for auricular fibrillation. (*J.A.M.A.*, 1953, 152, 496.)
- WHITE (P.D.). — Heart disease. (New York, The Mac Millan C°, 1951, Fourth Edition.)
- YOUNT (E.H.), ROSENBLUM (M.) et MC MILLAN (R.L.). — Use of quinidine in treatment of chronic auricular fibrillation. Results obtained in a series of one hundred fifty five patients. (*Arch. Int. Med.*, 1952, 89, 63.)

